

13. ASUNTO: CAUSAS DE LA EXTROFIA, GENETICA, E INVESTIGACION.

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENOMA AMPLIO Y META-ANÁLISIS IDENTIFICAN EL ISL1 COMO GEN DE SUSCEPTIBILIDAD SIGNIFICATIVA DE GENOMA AMPLIO PARA LA EXTROFIA VESICAL. (Versión completa)**

*Autores: Draaken M, M Knapp, Pennimpede T, Schmidt JM, Ebert AK, Rösch W, Stein R, Utsch B, Hirsch K, Boemers TM, Mangold E, Heilmann S, Ludwig KU, Jenetzky E, N Zwick, Moebus S, Herrmann BG, Mattheisen M, Nöthen MM, Ludwig M y Reutter H, del Instituto de Genética Humana de la Universidad de Bonn, departamento de Genómica, Centro de Vida & Cerebro de la Universidad de Bonn; Instituto de Biometría Médica, Informática y Epidemiología de la Universidad de Bonn; Servicio de Genética del Desarrollo, Instituto Max Planck de Genética Molecular de Berlín; Instituto de Genética Humana de la Universidad de Bonn; departamento de Urología y Urología Pediátrica del Hospital de la Universidad de Ulm; departamento de Urología Pediátrica del Hospital de St. Hedwig Barmherzige Brüder, Regensburg; departamento de Urología de la División de Urología Pediátrica de la Universidad de Mainz; departamento de Pediatría General y Neonatología de la Universidad Justus Liebig, Giessen; departamento de Urología de la División de Urología Pediátrica de la Universidad de Erlangen-Nürnberg, Erlangen; departamento de Cirugía Pediátrica y Urología Pediátrica del Hospital Infantil de Colonia; departamento de Epidemiología Clínica e Investigación del Envejecimiento, Centro Alemán de Investigación del cáncer, Heidelberg; departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente y Psicoterapia de la Universidad Johannes Gutenberg, Mainz; departamento de Epidemiología Clínica e Investigación del Envejecimiento, Centro Alemán de Investigación del Cáncer, de Heidelberg; Instituto de Informática Médica, Biometría y Epidemiología del Hospital Universitario de Essen, Universidad de Duisburg-Essen,*

*Essen, todos ellos de Alemania; departamento de Bioestadística, Escuela de Salud Pública de Boston, Massachusetts, EEUU; departamento de Biomedicina de la Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; departamentos de Matemáticas Genómica y Química Clínica y Farmacología Clínica e Instituto de Genética Humana y departamento de Neonatología del Hospital de Niños de la Universidad de Bonn, Bonn, Alemania.*

*Fuentes: Entrez-Pubmed, PLoS Genet. Marzo de 2015.*

#### ABSTRACT:

El complejo extrofia-epispadias vejiga (BEEC) representa el extremo grave del espectro de malformaciones urorectales, y se cree que resulta de la morfogénesis embrionaria aberrante de la membrana cloacal y del tabique urorectal. La forma más común de BEEC es la extrofia vesical clásica aislada (CBE). Para identificar el loci de susceptibilidad para la CBE, se realizó un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) de 110 pacientes CBE y 1177 controles de origen europeo. Aquí, se encontró una asociación con una región de aproximadamente 220kb en el cromosoma 5q11.1. Esta región alberga el gen ISL1 (homeobox 1 ISL LIM). Los múltiples marcadores en esta región mostraron evidencia de asociación con CBE, incluyendo 84 marcadores con significación de genoma amplio. A continuación realizamos un meta-análisis utilizando datos de un GWAS previo de nuestro grupo de 98 pacientes y 526 controles CBE de origen europeo. Este meta-análisis también implicó el locus 5q11.1 en riesgo para la CBE. Un total de 138 marcadores en este locus alcanzaron significación genómica amplia en el meta-análisis, y el marcador más significativo (rs9291768) alcanzó un valor P de  $2,13 \times 10^{-12}$ . Ningún otro locus en el meta-análisis alcanzó significación de genoma amplio. A continuación realizamos el análisis de expresión murino para controlar este descubrimiento. Aquí, se detectó la expresión ISL1 en la región genital dentro del marco temporal crítico para el desarrollo del CBE humano. Las

regiones genitales con expresión ISL1 incluyeron el mesénquima peri-cloacal y el tabique urorectal. El presente estudio identificó el primer locus significativo de genoma amplio para la CBE en la región cromosómica 5q11.1, y proporciona una fuerte evidencia de la hipótesis de que ISL1 es el gen candidato responsable en esta región.

## **Desarrollo completo**

### INTRODUCCIÓN

El complejo extrofia vesical - epispadias (Beck; OMIM% 600057) es la más grave de todas las anomalías congénitas humanas del riñón y las vías urinarias (CAKUT), y comprende la pared abdominal, la pelvis, la totalidad del tracto urinario, los genitales, y de vez en cuando la columna vertebral y el ano. La gravedad de espectro CEE va desde la forma más leve de epispadias aislado (E); la forma intermedia, extrofia vesical clásica (CBE); y la forma más grave, la extrofia de la cloaca (CE) [1,2]. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y la mejora de la comprensión de los defectos anatómicos subyacentes, muchos pacientes masculinos y femeninos durante la vida experimentan infecciones crónicas del tracto superior e inferior urinario, disfunción sexual, y urinaria y en el caso de extrofias cloacales, incontinencia urinaria y fecal [3,4]. La prevalencia global estimada de nacimientos de niños con el espectro completo de ascendencia europea de CEE es de 1 en 10,000 [5]. La prevalencia de nacimientos, según la evaluación con la inclusión de embarazos interrumpidos, difiere entre los subtipos. Las tasas estimadas son: 1 de 484.000 en varones y 1 de cada 117.000 en mujeres de E [6]; 1 de cada 37.000 para CBE [6]; y 1 en 200.000 a 1 en 400.000 para CE [7]. De acuerdo con el Programa de Monitoreo de los Centros para el Control de Enfermedades Congénitas la prevalencia de nacimientos de CBE varía entre los grupos étnicos de América del Norte, con la prevalencia más alta de nacimiento que se observa entre los nativos americanos (8 de cada 100.000), y la más baja entre los asiáticos (1 en 100.000) [8]. Aunque el CEE puede ocurrir como parte de un síndrome de malformación compleja, aproximadamente el 98,5% de los casos se clasifican como aislado [9]. El riesgo de recurrencia reportada para CEE entre hermanos en familias con padres no consanguíneos y no afectados oscila entre 0,3 a 2,3%, mientras que el riesgo de recurrencia de descendencia de pacientes afectados es del 1,4%

[10-12]. Por lo tanto, el riesgo de recurrencia de descendencia de los pacientes CBE muestra un aumento de 400 veces aproximadamente en comparación con la observada en la población general [10]. La identificación de los factores de riesgo genético para el CEE ha sido objeto de una amplia investigación reciente, y varias líneas de evidencia apoyan la hipótesis de que están implicados factores genéticos. Estos incluyen informes de aberraciones cromosómicas asociadas al CEE [13]; informes de al menos 30 familias con varios miembros afectados [13,14]; y observaciones de altas tasas de concordancia en gemelos monocigóticos [5]. Los estudios de asociación regional y de cariotipo molecular sobre la base colección han implicado microduplicaciones en el Cromosoma 22q11.21 y polimorfismos en el gen TP63 (proteína tumor P63) [15-19]. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, la contribución genética a la CEE sigue siendo difícil de alcanzar, y la base molecular de la interrupción del proceso de desarrollo respectivo es poco conocida.

El objetivo del presente estudio fue identificar el loci de susceptibilidad para la CEE. En primer lugar, se realizó un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) de 110 pacientes de CEE aislada y 1.177 controles de ascendencia europea. En segundo lugar, se realizó un metanálisis mediante los datos de la etapa 1 y los datos de nuestro anterior GWAS de 98 pacientes CEE y 526 controles [20]. En tercer lugar, se analizó la evolución de nuestro principal hallazgo: (i) la re-secuenciación ISL-1 (ISL LIM homeobox 1), el gen candidato principal dentro de la región de significación genómica amplia en el cromosoma 5q11.1, en todos los pacientes; y (ii) realizando el análisis de la expresión murino.

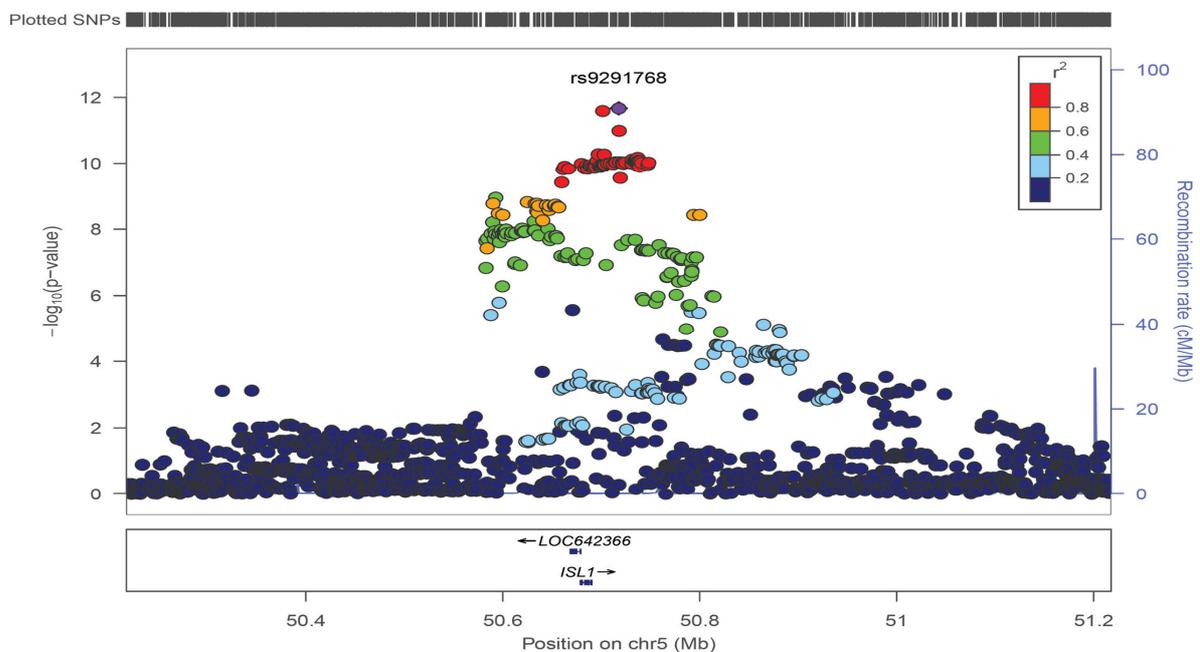
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el texto que sigue, nuestro anterior GWAS [20] se denomina GWAS1 y el presente GWAS se denomina GWAS2.

El conjunto de datos post control de calidad del GWAS2 está compuesto por 110 pacientes de CEE y 1.177 controles. Los análisis GWAS2 identificaron una región de aproximadamente 220 kb en el cromosoma 5q11.1. Esta región alberga el gen ISL1. Múltiples marcadores en esta región mostraban evidencia de asociación con CEE (Tabla S1). El marcador más significativo, el rs6874700, tuvo un valor de P de  $6.27 \times 10^{-11}$ . La importancia de este marcador fue apoyada por la presencia de 172 marcadores circundantes con valores de  $P < 10^{-5}$ . Un total de 84 marcadores en este locus, incluyendo el rs6874700, alcanzaron significación de

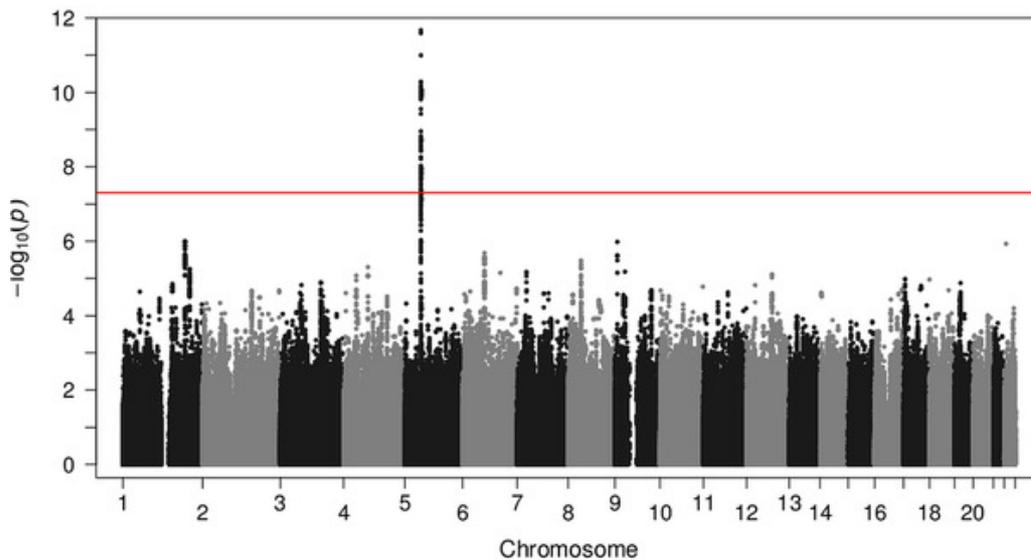
todo el genoma, es decir,  $P < 5 \times 10^{-8}$ . Ningún otro locus en el análisis de GWAS2 alcanzó este nivel de significación.

A continuación, se combinaron las estimaciones del efecto de GWAS1 y GWAS2 en un meta-análisis de efecto fijo. Este meta-análisis también estaba implicado en la región de 220 kb en el cromosoma 5q11.1. En el meta-análisis, múltiples marcadores en esta región mostraban evidencia de asociación con CEE (Fig. 1). El marcador más significativo, el rs9291768, tenía un valor de  $P$  de  $2,13 \times 10^{-12}$ . La posible relevancia del rs9291768 en CEE fue apoyada por la presencia de 137 marcadores circundantes con valores de  $P < 5 \times 10^{-8}$ . Ningún otro locus en el meta-análisis logró este nivel de significación (Fig. 2). Todos los marcadores con un valor de  $P < 5.10$  se enumeran en la Tabla S2.



**Figura 1. Gráfico de asociación para ISL1 regional a través de un Windows de 1,0 Mb.**

**La asociación con extrofia vesical clásica de SNPs en el meta-análisis GWAS se traza como  $-\log_{10}(p)$  en contra de la posición cromosómica. El eje y de la derecha muestra la tasa de recombinación estimada a partir de los 1.000 Genomas (marzo 2012) EUR poblaciones. Todos los valores de  $P$  (eje-y de la izquierda) son de los meta-análisis. El marcador de diamante púrpura indica el más significativo.**



**Figura 2. Escáner de asociación genómica amplia en pacientes con extrofia vesical clásica.**

**La asociación de SNPs se representa como  $-\log_{10}(p)$  contra la posición cromosómica. El eje Y muestra los valores  $\log_{10} P$  negativos de la regresión logística para SNPs del meta-análisis que pasaban el control de calidad. Los cromosomas se muestran en alternancia de colores a lo largo del eje x. El nivel de significación genómica amplia se indica con una línea roja.**

Los riesgos relativos específicos del genotipo (RR) para el alelo T del rs9291768 fueron: (i)  $RR_{het} = 2.00$  para los heterocigóticos (95% = 1,33-3,02 -CI); y (ii)  $RR_{hom} = 4,77$  (95% -CI = 3,06 a 7,45) para los homocigotos. Esto no es compatible ni con un modo recesivo ( $P = 3,9 \times 10^{-5}$ ), ni un modo dominante de herencia ( $P = 1,6 \times 10^{-4}$ ). De acuerdo con los datos de genotipo de liberación Ensembl 74- diciembre 2013 ©, la frecuencia de alelo T para CEE en rs9291768 es más alta en las poblaciones africanas (0.534), intermedia en las poblaciones europeas (0.425), y menor en las poblaciones de Asia (0.083).

Nuestro estudio anterior [20] no pudo identificar la posible relevancia de tanto el marcador rs9291768 y la región que comprende el ISL1. En ese informe, el rs9291768 obtuvo un valor P de  $1,1 \times 10^{-3}$ , que no se considera digno de mención en el contexto de un GWAS. En el presente meta-análisis, el riesgo relativo estimado para este SNP era 2,18 (véase la Tabla 1). La muestra GWAS1 comprende 98 casos y 526 controles, y el poder lograr significación genómica amplia (por ejemplo,  $<5 \times 10^{-8}$ ) para un SNP con  $RR = 2,18$  era sólo del 31% bajo el supuesto de un modelo multiplicativo y una frecuencia de alelo menor de 0.377. Para el

GWAS2, que comprendía 110 casos y 1.177 controles, el poder era superior a 53%. Sin embargo, la combinación de GWAS1 y GWAS2 proporciona una potencia de 98%. Este incremento sustancial en el poder es la motivación central para la realización de los metanálisis. Por lo tanto, suponemos que la no identificación del rs9291768 en GWAS1 fue atribuible a las cuestiones variación de las muestras aleatorias y poder.

SNP	Chr	Position	Risk/other allele	RAF cases	RAF controls	RAF combined	RR [95% CI]	P value
rs9291768	5	50717793	T/C	0.576	0.377	0.399	2.18 [1.75–2.71]	2.13 x 10 <sup>-12</sup>

Relative risks (RRs) are given with the risk allele set as baseline. Chr, chromosome; RAF, risk allele frequency.

doi:10.1371/journal.pgen.1005024.t001

**Tabla 1. SNP más fuertemente asociado en el locus de susceptibilidad 5q11.1. de extrofia vesical.**

El marcador rs9291768 es una variante no codificante, que se encuentra 27,2 kb aguas abajo del gen ISL1. El bloque de 220 kb de haplotipo asociado contiene el gen ISL1. La única otra transcripción codificada en las regiones de acompañamiento rs9291768 (500 kb a cada lado) es LOC642366, que también reside dentro del bloque haplotipo asociado. El LOC642366 codifica un RNA no codificante no caracterizado, que no tiene ortólogo en el ratón, pez cebra, *Drosophila*, *C. elegans*, o *S. cerevisiae*. El segundo gen más proximal a rs9291768 es el poli Homo sapiens (ADP-ribosa) de la familia polimerasa, miembro 8 (PARP8), que se encuentra 575 kb proximal a rs9291768. El tercer y cuarto genes son el Homo sapiens homólogo pelota (*Drosophila*) (PELO), y la integrina, subunidad alfa 1 de receptores de la integrina (ITGA1), ambos situados ~ 1,4 Mb distal a rs9291768. Según Informática genómica del ratón (<http://www.informatics.jax.org/>), ni el PARP8 ni el ITGA1 se expresan en el tubérculo genital o membrana cloacal durante el tiempo crítico en embriones de ratón con CEE. Además, los ratones con anulación completa de PARP8 o pantalla ITGA1 no muestran ni características CEE ni fenotipos relacionados con el CEE. Los estudios sobre el gen pelota *Drosophila* han implicado dPelo en la espermatogénesis, división mitótica, y patrón. Los embriones Pelo nula homocigóticos fallan a la hora de desarrollar más allá del día embrionario 7.5, y no muestran características tempranas relacionadas con el CEE, como la diastasis de la sínfisis. Mientras que el rs9291768 per se, o una variante en desequilibrio de ligamiento con él confiere el efecto funcional subyacente la asociación no está clara. El marcador rs9291768 no muestra

ninguna asociación con cualquier secuencia reguladora prevista (según ENCODE, TFSEARCH, o FAS-ESS), o motivo de empalme. De los otros 136 marcadores en este cromosoma 5 locus, sólo uno (rs2303751) está situado en una región codificante, y ninguno afecta a un sitio de empalme. El marcador Rs2303751 está en desequilibrio de ligamiento ( $r^2 = 0,932$ ) con los marcadores rs9291768 más significativos, y representa una sustitución A / G sinónima en el exón cuatro de ISL1. Por otra parte, ninguno de las bases de datos eQTL públicas (loci de rasgo expresión cuantitativa) contiene evidencia que sugiera que el rs9291768, o un SNP en perfecto desequilibrio de unión con él, afectaría a los niveles de expresión de genes (RegulomeDB, <http://regulome.stanford.edu>; eQTL navegador, [eqtl.uchicago.edu](http://eqtl.uchicago.edu)).

El presente meta-análisis no generó ninguna prueba en apoyo de la (significación genómica amplia) asociación entre CEE y una región intergénica en el cromosoma 17q21.31-q21.32 identificado en el GWAS1 [20]. Esta región se encuentra entre los genes Wnt3 (tipo sin alas, de la familia del sitio de integración MMTV, miembro 3) y Wnt9b (MMTV de tipo sin alas, familia del sitio de integración, miembro 9b).

Dado que la región asociada al CEE alberga el gen ISL1, se realizó re-secuenciación ISL1 en 207 pacientes CCE incluidos en el presente meta-análisis. Además de permitir la detección de mutaciones, este enfoque debe proporcionar datos de genotipo de los polimorfismos en las regiones exones y de flanqueo de exones de ISL1. Usando los resultados de la secuenciación de Sanger, comparamos la información genotipo de cuatro SNPs con los datos imputados. Calculamos la precisión alélica, es decir, la diferencia acumulada entre el número real de alelos observados y el número de alelos imputados [21]. Esto arrojó valores de precisión de 96,9% (rs150104955); 97,3% (rs2288468); 97,3% (rs2303751); y 99,5% (rs3917084). Dos de estos SNPs (rs2288468, rs2303751) alcanzaron significación genómica amplia en el meta-análisis.

Aunque la secuenciación no identificó ninguna variante ISL1 sin sentido y probablemente patógeno, las siguientes variantes fueron detectadas en un estado heterocigoto en pacientes individuales: intrón 3, rs2303750; sinónimo en el exón 5, rs41268419 (p.Ser275 =); no sinónimo en el exón 4, rs200209474 (p.Thr181Ser); variantes no declaradas en el intrón 4, + 21delG, -19delT y -64A> G. La predicción de patogenicidad utilizando varios algoritmos disponibles públicamente (SNPs & Go, MutPred, SIFT) predijo que la variante p.Thr181Ser es neutral. Sólo el PolyPhen-2 se estimaba como



posiblemente perjudicial. Además, todas las variantes intrónicas observadas pueden ser consideradas benignas. Por lo tanto, nuestro tamaño de muestra de pacientes puede haber sido demasiado pequeño para detectar eventos de mutación causal raras. No podemos excluir la posibilidad de que algunas mutaciones fueran pasadas por alto, por ejemplo, mutaciones localizadas en la región promotora, en secuencias reguladoras aún no establecidas, o en regiones no codificantes que no estaban presentes en la secuencia cubierta.

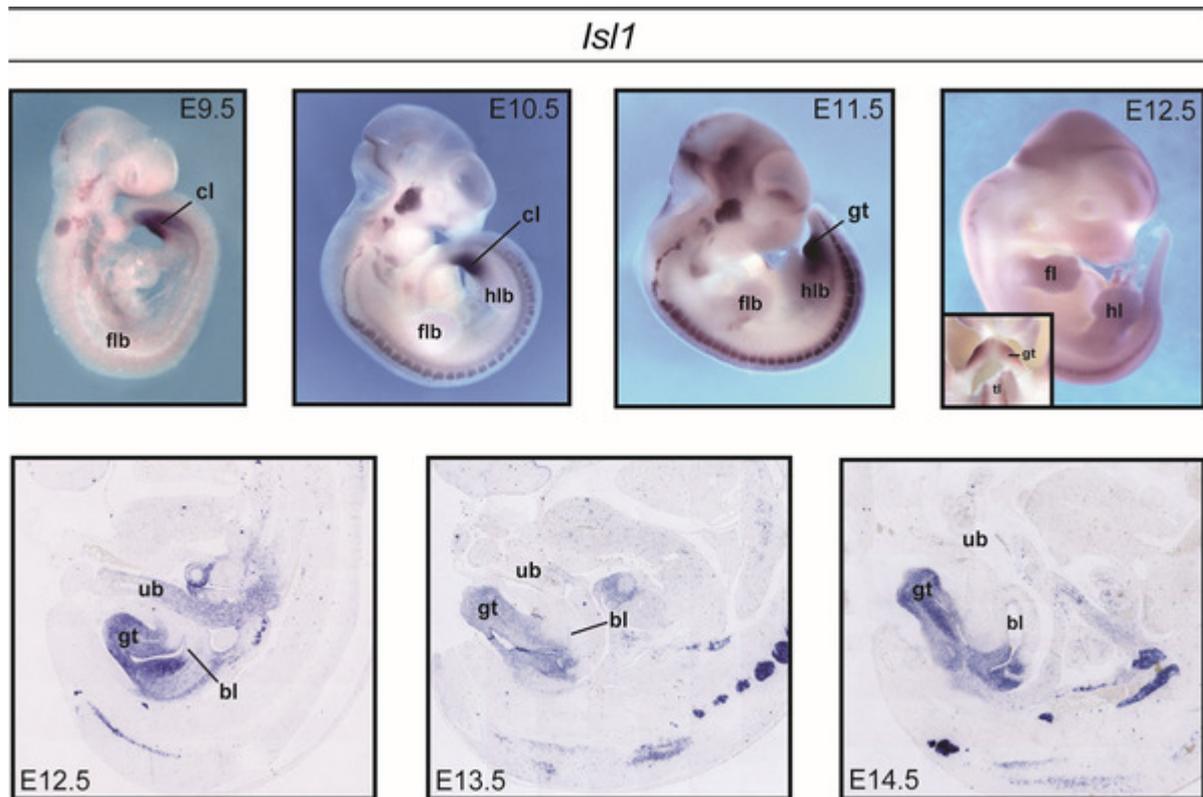
El ISL1 codifica la proteína ISL1 potenciadora del gen de la insulina, un factor de transcripción de dominio homeobox – vinculación zinc LIM que se identificó inicialmente como un regulador de la expresión de insulina [22]. La investigación en roedores sugiere que el ISL1 juega un papel fundamental en la embriogénesis de múltiples tipos de tejidos: el ISL1 afecta a la diferenciación y supervivencia celular, la determinación del destino celular, la generación de diversidad de células, y el patrón segmentario durante el desarrollo del ratón [23]. El ISL1 une y regula los promotores de los genes de glucagón y la somatostatina, y activa la transcripción de genes de insulina en las células beta pancreáticas en sinergia con NeuroD1 (diferenciación neuronal 1) [24]. Un estudio anterior encontró una asociación entre una mutación heterocigota ISL1 de terminación prematura (p.Gln310 \*) y la diabetes tipo II en unos parientes japoneses [25]. Además, en un análisis de ligamiento clásico de 186 familias multiplex suecas con diabetes tipo I, la vinculación se observó con la región cromosómica 5q11-q13, que alberga el ISL1 [26]. Este hallazgo apoya la hipótesis de que el ISL1 está implicado en la función y el desarrollo de páncreas, según se informa en ratones a los que se había eliminado el ISL1 [27]. En el ratón, la investigación en E (día embrionario) 8,5 a E9.5 ha demostrado que el ISL1 actúa aguas arriba de la vía de señalización del erizo sónico (Shh) [28], que puede estar implicado en otros procesos, además de la coordinación del codesarrollo del corazón y pulmón [29]. Curiosamente, un informe reciente de Matsumaru y compañía [30] mostró que el SHH también es importante para la formación de la pared ventral del cuerpo, y que la señalización SHH ectópica induce a onfalocele, una característica que se asocia con el CE, la forma más severa CEE.

Un estudio previo en ratones también mostraba que una mutación nula homocigótica del ISL1 (ISL1 - / -) inducía al retraso del crecimiento en E9.5 y malformaciones cardíacas graves en E10.5 [31]. Los embriones que exhiben estas malformaciones cardíacas graves en E10.5 murieron en E11.5 debido a la detención del

desarrollo de las neuronas motoras espinales [32]. La investigación ha demostrado un papel más para el ISL1 en ratones en E11.5, es decir, en el patrón-extremidad posterior específico y el crecimiento en combinación tanto con el SHH como con el factor de transcripción hélice-bucle-hélice HAND2 (2 expresiones derivadas del corazón y cresta neural) [33]. Esta interacción también es necesaria para el desarrollo cardíaco normal en ratones [23]. Recientemente, Jurberg y compañía informaron que la actividad específica del ISL1 ratones en los progenitores del mesodermo lateral ventral promueve la formación del mesodermo asociado a la cloaca como los derivados más posteriores de los progenitores del mesodermo lateral [34]. Esta observación proporciona evidencia independiente de que el ISL1 es un gen candidato prometedor para el CCE humano.

En un estudio reciente de ratón, Kaku y compañía indujeron por delección el ISL1 condicional en el mesodermo lateral utilizando un controlador de Hoxb6-Cre, y demostraron que esto causaba agenesia renal o hidrouréter [35]. Los autores observaron expresión ISL1 transitoria entre E10.5-E14.5. En las primeras etapas, esto se observó en el mesénquima que rodea el tallo ureteral y cloaca. En etapas posteriores, la expresión se produjo a lo largo del conducto néfrico, en la base del tallo ureteral, y en el tubérculo genital. Esto sugiere que el ISL1 puede estar implicado en el desarrollo del riñón, uréter y vejiga. Estos ratones muestran un fenotipo variable, que puede incluir agenesia del tubérculo genital (R. Nishinakamura, comunicación personal). La variabilidad de este defecto se debe probablemente al mosaicismo, que surge como resultado del conductor Hoxb6-Cre [33]. Kaku y compañía también informaron de que la pérdida condicional del ISL1 resultó en una reducción concomitante en la expresión de la proteína morfogenética ósea 4 (Bmp4) [35]. Usando el Isl1Cre ratón; mutantes Bmp4flox / flox, Suzuki y compañía demostraron que la señalización BMP4 en el dominio de expresión ISL1 caudal se requiere para la formación del mesénquima anterior peri-cloacal (APCM) en E10.5 [36]. En lugar de disminuir la función ISL1, la pérdida de esta señal causó la formación de órganos pélvicos y urogenitales defectuosos, incluyendo agenesia renal y vesical, con un desarrollo anormal de las extremidades y la pelvis inferior. Por otra parte, el análisis de linaje tisular sugería que las células que expresan el ISL1 son una población celular esencial en términos de formación de cuerpos de caudal, incluyendo los órganos urogenitales/pélvicos y extremidades posteriores [36].

En el presente análisis del ratón, el ISL1 se expresó durante el período de tiempo crítico para el desarrollo de los tejidos implicados en CCE, y una fuerte expresión ISL1 se detectó en la región que desarrolla el genital (Fig. 3). Desde el E9.5, se detectó un dominio ISL1 amplio en la región cloacal. Esto se mantuvo en el tubérculo genital superando (incluyendo el tabique urorectal) hasta por lo menos el E14.5.



**Figura 3. Expresión de ISL1 durante el desarrollo del ratón. La cantidad total de hibridación in situ (ISH) para el ISL1 en embriones de ratón tipo salvaje entre el E9.5 al E12.5 reveló fuerte expresión en la región que desarrolla el genital, incluida la cloaca, membrana cloacal, y tubérculo genital emergente. El ISH en secciones de parafina sagital media en etapas embrionarias posteriores (E12.5-E14.5) reveló expresión en todo el tubérculo genital, dentro del mesénquima peri-cloaca y el tabique urorectal. El ISL1 también fue detectado en los ganglios craneofacial y espinal.**

Tres grupos han aclarado recientemente las bases moleculares del ratón de cola corta (Sd) de Danforth. Informaron de la inserción de una retrotransposición en el dominio regulador 5' del gen murino Ptf1a, que codifica el factor de transcripción específico 1A del

páncreas [37-39]. Como consecuencia, y en contraste con sus compañeros de camada de tipo salvaje, los ratones mostraron una expresión Sd Ptf1a ectópica en la notocorda y el intestino posterior en E8.5 a E9.5, que se extendía a la cloaca y mesonefros en E10.5 y la yema de páncreas en E10.5 y E11.5 [38]. El fenotipo resultante de esta mutación Sd refleja el fenotipo observado en los síndromes de malformación caudales humanos, un fenotipo que se observa también en ISL1 de ratones transgénicos [40]. Por otra parte, el síndrome humano Currarino (MIM: # 176450) relacionado con CEE, que comprende el hemisacro, malformaciones anorrectales, y una masa presacral, es causada por mutaciones en el factor de transcripción MNX1 / HLXB9 (proteína homeobox 1 del páncreas y neurona motora). Los genes Ptf1a, ISL1, y Mnx1 han sido implicados en el desarrollo del páncreas, y el MNX1 ha sido identificado como un objetivo directo de PTF1A [41].

El desarrollo coordinado de las estructuras del cuerpo caudal es necesario para la formación de la vejiga, el recto y los genitales externos [42,43]. Estos órganos se derivan de la cloaca transitoria embrionaria y el PCM, un mesénquima infra-umbilical [44], así como la PCM anterior [36,42]. El SHH-, ISL1-, y las células que expresan BMP4 contribuyen tanto a la PCM y el PCM anterior [36,42,45]. La perturbación de esta red morforegulatoria puede así dar lugar a una malformación de las estructuras de caudal, incluyendo la vejiga, el recto y los genitales externos.

En resumen, el presente informe describe una nueva asociación entre ISL1 y CCE humana. Mientras que los estudios de ligamiento y de genes candidatos convencionales anteriores en humanos han sugerido la participación del ISL1 en la diabetes tipo I y II y en defectos congénitos del corazón, a nuestro entender, el presente estudio es el primero en implicar el ISL1 en la formación de malformaciones urogenitales humanos. La variación observada en la prevalencia de nacimientos CCE a través de las poblaciones es consistente con las frecuencias cruzadas de población de la T-alelo rs9291768, apoyando así nuestro hallazgo.

La importancia del Ptf1a y el ISL1 en la formación del desarrollo genital murino y fenotipos de regresión caudal, la participación de MNX1 en el síndrome Currarino humano relacionado con CEE y el papel de los tres genes en el desarrollo de páncreas sugieren que estos genes están involucrados en una vía común. Sin embargo, los datos actuales no excluyen la posibilidad de que la asociación entre el CCE y la región circundante ISL1 sea atribuible a interacciones funcionales de largo alcance con otras regiones en el genoma humano. Se requieren estudios adicionales para identificar los

mecanismos mediante los cuales la variación genética en ISL1 contribuye al desarrollo del CCE.

## MÉTODOS

### LOS SUJETOS GWAS2

La muestra inicial GWAS2 comprendía 123 pacientes aislados CCE y 1.320 controles de ascendencia europea. Antes de la inclusión, el consentimiento informado por escrito se obtuvo de todos los sujetos, o de sus representantes en el caso de menores de edad. Para los pacientes y los controles, información demográfica fue obtenida mediante un cuestionario estructurado. Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de cada centro participante, y se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes CEE fueron reclutados en persona por médicos experimentados entrenados en el diagnóstico del CEE. Los detalles del proceso de reclutamiento de los pacientes y los controles se proporcionan en Reutter et al. [20].

### GENOTIPADO

Para los 123 pacientes CCE aislados en GWAS2, se realizó genotipificación mediante el Illumina BeadChip HumanOmniExpress (San Diego, California, EE.UU.), y se extrajo el ADN de la sangre o saliva utilizando procedimientos estándar. Las comparaciones de casos y controles se realizaron con los genotipos de 1.320 controles basados en la población, que habían sido procesados utilizando la misma matriz [46]. El genotipado de genómica amplia de 730.525 marcadores se llevó a cabo utilizando el ensayo Ultra Infinium HD de Illumina (Illumina, San Diego, California, EE.UU.).

### CONTROL DE CALIDAD PRE-IMPUTACIÓN DE GWAS2

Los marcadores fueron excluidos del análisis si: (i) la frecuencia del alelo era menor del  $<1\%$  o la tasa de llamada era  $<95\%$  en cualquiera bien de los casos o los controles; o (ii) la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg resultaba en  $P < 10^{-4}$  en la muestra de control o  $P < 10^{-6}$  en la muestra caso. Un total de 616.799 marcadores autosómicos cumplieron estos criterios de calidad. Se excluyeron los individuos si su tasa de llamada era  $<99\%$ , o si eran valores atípicos en un análisis de escalamiento multidimensional (MDS). La relación de los individuos dentro de GWAS2, y entre GWAS1 y GWAS2, se evaluó utilizando tanto el programa KING [47], como un programa interno basado en identidad por estado. El grupo de datos post control de calidad de GWAS2 comprendía 110 pacientes CCE y 1.177 controles.

### IMPUTACIÓN

El GWAS1 y GWAS2 fueron imputados por separado para el Proyecto 1000 Genomas y paneles HapMap 3 de referencia utilizando IMPUTE2 [48].

#### CONTROL DE CALIDAD POSTERIOR A LA IMPUTACIÓN

Para cada uno de los tres conjuntos de datos, las variantes fueron excluidas si: (i) la puntuación info imputación era  $<0,4$ ; (ii) la dosis del alelo menor era  $<1\%$  en cualquiera de los casos o controles; (iii) la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg (calculado sobre la base de los genotipos 80% adivinados como mejores) resultó en  $P < 10^{-4}$  en la muestra de control; o (iv) los 80% los genotipos adivinados como mejores sólo estaban disponibles para  $<80\%$  de los casos o controles. En total, se analizaron 7.261.187 SNPs en al menos un conjunto de datos.

#### EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de un solo marcador mediante regresión logística. La dosis alelo y los primeros cinco componentes obtenidos a partir de MDS se utilizaron como variables independientes para las variantes en los tres conjuntos de datos. Las estimaciones de los efectos de los conjuntos de datos a continuación, se combinaron en un metaanálisis de efectos fijos de variación ponderada inversa. El factor de inflación genómica en este meta-análisis fue de 1,0196.

#### ENERGÍA

La energía fue calculada para permitir la detección de significación genómica amplia ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) en el análisis combinado de las muestras GWAS1 y GWAS2. Bajo el supuesto de un modelo multiplicativo, este fue de 80% para una frecuencia de alelo de 0,35 (0,20) y un RR de 1,94 (2,05). Esto está dentro del intervalo de RR observados para otras malformaciones humanas no sindrómicas multifactoriales. Por ejemplo, el poder del presente estudio para detectar un locus con un efecto de resistencia similar al del locus más fuertemente asociado en el labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido fue del 99,2% [49].

#### RESECUENCIACIÓN DEL ISL-1

El análisis de secuencia de las regiones ISL-1 codificantes completas y sus motivos de empalme consensuado se realizó en 207 pacientes de nuestros 208 CCE utilizando técnicas estándar. Los cebadores se enumeran en la Tabla S3. Para el paciente restante, ninguna muestra de ADN adicional estaba disponible. Durante este análisis, también obtuvimos información de varios SNPs depositados en dbSNP Build142 (rs3917084, rs2288468, rs150104955, rs2303750, rs2303751, rs200209474 y rs41268419).

#### LA HIBRIDACIÓN IN SITU DE SECCIONES DE EMBRIÓN DE RATÓN

La expresión de ISL1 se analizó utilizando hibridación in situ, procedimientos estándar, y una sonda antisentido ~ 450 pb que abarca los exones 2 y 3 de XM\_006517533.1. Los detalles de los métodos de hibridación in situ se proporcionan en otra parte [50].

INFORMACION DE APOYO

***Tabla S1. Todos los marcadores identificados en GWAS 2 dentro de la región cromosómica 5q11.1 con valores de  $p < 10^{-5}$ .***

El marcador más significativo, rs6874700, mostró un valor de  $p$  de  $6,27 \times 10^{-11}$ . Los riesgos relativos (RR) se dan con el alelo de riesgo establecido como línea de base. Chr, cromosoma; RAF, frecuencia de riesgo de alelos.

**El estudio de asociación genómica amplia de Draaken y colegas y el metaanálisis identifican el ISL1 como gen de susceptibilidad de significación genómica amplia para extrofia vesical.**

**Tabla 1 suplementaria. Resultados GWAS2 en extrofia vesical clásica.**

RAF cases		RAF controls					RAF combined		
rs6874700	5	50701750	A/T	0.605	0.362	0.383	2.62 [1.96–3.49]	6.27E-11	I
rs9291768	5	50717793	T/C	0.605	0.364	0.384	2.60 [1.95–3.47]	8.89E-11	I
rs4865663	5	50702964	T/C	0.600	0.369	0.389	2.52 [1.89–3.37]	3.30E-10	I
rs4865658	5	50680233	A/G	0.604	0.376	0.395	2.52 [1.89–3.37]	4.20E-10	I
rs991216	5	50688533	G/C	0.604	0.374	0.394	2.51 [1.88–3.36]	4.27E-10	I
rs6861333	5	50703933	G/C	0.607	0.377	0.397	2.52 [1.88–3.36]	4.39E-10	I
rs28664909	5	50706499	A/G	0.605	0.376	0.396	2.51 [1.88–3.35]	4.40E-10	I
rs6449612	5	50701102	T/C	0.605	0.376	0.395	2.51 [1.88–3.35]	4.40E-10	I
rs973860	5	50701139	T/C	0.605	0.376	0.395	2.51 [1.88–3.35]	4.40E-10	I
rs1158641	5	50703285	A/C	0.607	0.377	0.397	2.51 [1.88–3.36]	4.50E-10	I
rs6449610	5	50698339	C/T	0.605	0.375	0.395	2.51 [1.88–3.35]	4.59E-10	I
rs991217	5	50688801	A/G	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.88–3.34]	4.65E-10	I
rs2303751	5	50685505	G/A	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.88–3.34]	4.67E-10	I
rs10076515	5	50702024	A/G	0.606	0.377	0.397	2.51 [1.88–3.35]	4.70E-10	I
rs10040820	5	50694579	G/A	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.88–3.34]	4.71E-10	I
rs10041392	5	50700597	G/A	0.606	0.377	0.396	2.51 [1.88–3.35]	4.79E-10	I
rs6449622	5	50709369	G/C	0.606	0.377	0.397	2.51 [1.88–3.36]	4.83E-10	I
rs6895297	5	50695877	A/G	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.87–3.34]	4.91E-10	-
rs6449609	5	50696967	A/T	0.607	0.380	0.399	2.51 [1.88–3.36]	5.02E-10	I



rs1017	5	50690095	T/A	0.606	0.376	0.396	2.50 [1.87–3.34]	5.15E-10	I
rs4865662	5	50699552	G/A	0.607	0.378	0.397	2.50 [1.87–3.35]	5.17E-10	I
rs6861877	5	50691723	C/G	0.606	0.376	0.396	2.50 [1.87–3.34]	5.18E-10	I
rs7713979	5	50714556	G/A	0.605	0.377	0.397	2.50 [1.87–3.35]	5.41E-10	I
rs7709134	5	50693176	A/G	0.606	0.377	0.397	2.50 [1.87–3.34]	5.49E-10	I
rs9291766	5	50715254	A/G	0.605	0.377	0.397	2.50 [1.87–3.34]	5.64E-10	I
rs6449623	5	50712332	G/C	0.606	0.378	0.398	2.50 [1.87–3.34]	5.94E-10	I
rs6859394	5	50686582	C/T	0.606	0.378	0.398	2.50 [1.87–3.33]	6.26E-10	I
rs2288468	5	50683655	C/T	0.605	0.377	0.396	2.48 [1.86–3.31]	6.35E-10	-
rs2115322	5	50666618	G/A	0.602	0.376	0.396	2.49 [1.86–3.33]	6.89E-10	I
rs10454819	5	50718216	A/G	0.585	0.360	0.379	2.49 [1.86–3.32]	6.95E-10	I
rs4481304	5	50759415	A/G	0.648	0.420	0.440	2.54 [1.89–3.42]	7.02E-10	I
rs4865512	5	50661601	G/A	0.601	0.376	0.395	2.49 [1.86–3.32]	7.22E-10	I
rs10454820	5	50718769	A/G	0.606	0.379	0.398	2.49 [1.86–3.33]	7.28E-10	I
rs10039350	5	50737297	C/T	0.604	0.377	0.396	2.48 [1.86–3.30]	7.45E-10	I
rs6869470	5	50663015	T/C	0.597	0.372	0.391	2.47 [1.85–3.30]	7.49E-10	I
rs10939960	5	50738447	T/C	0.605	0.379	0.398	2.47 [1.85–3.30]	8.15E-10	I
rs4865666	5	50737629	T/A	0.605	0.379	0.398	2.47 [1.85–3.30]	8.19E-10	I
rs10066455	5	50721742	A/G	0.605	0.380	0.399	2.48 [1.86–3.31]	8.35E-10	I
rs7717071	5	50739735	T/C	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85–3.30]	8.38E-10	I
rs10939961	5	50738478	A/C	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85–3.30]	8.40E-10	I
rs13356912	5	50738088	G/A	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85–3.30]	8.42E-10	I
rs11951998	5	50736314	C/T	0.605	0.379	0.398	2.47 [1.85–3.30]	8.43E-10	-

rs7714459	5	50731536	C/T	0.603	0.377	0.396	2.47 [1.85–3.30]	8.46E-10	I
rs10041557	5	50734335	G/C	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85–3.30]	8.56E-10	I
rs10040678	5	50737159	A/G	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85–3.29]	8.69E-10	I
rs4865667	5	50748173	T/C	0.605	0.379	0.399	2.48 [1.86–3.32]	8.69E-10	-
rs10939954	5	50724774	G/A	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85–3.30]	8.72E-10	I
rs7733960	5	50735905	T/C	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85–3.29]	8.73E-10	I
rs10066521	5	50721825	T/G	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85–3.30]	8.81E-10	I
rs10043658	5	50733422	G/A	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85–3.29]	8.85E-10	I
rs6865525	5	50734787	A/G	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85–3.29]	8.90E-10	I
rs62368261	5	50722381	A/G	0.604	0.379	0.398	2.47 [1.85–3.30]	9.07E-10	I
rs4865664	5	50722238	C/A	0.605	0.379	0.399	2.47 [1.85–3.30]	9.28E-10	-
rs7721741	5	50741017	C/G	0.605	0.380	0.399	2.48 [1.85–3.31]	9.31E-10	I
rs7714281	5	50731380	A/T	0.605	0.380	0.399	2.46 [1.85–3.29]	1.01E-09	I
rs10039723	5	50739152	C/A	0.605	0.381	0.400	2.46 [1.84–3.29]	1.15E-09	-
rs7705789	5	50737991	A/G	0.597	0.375	0.394	2.46 [1.84–3.28]	1.22E-09	I
rs10939963	5	50747502	C/A	0.609	0.384	0.404	2.44 [1.83–3.27]	1.56E-09	I
rs9291770	5	50719408	G/T	0.592	0.375	0.393	2.42 [1.81–3.24]	2.35E-09	I
rs6449608	5	50696922	A/T	0.571	0.359	0.378	2.39 [1.80–3.19]	2.78E-09	I
rs4865656	5	50659788	A/G	0.586	0.371	0.389	2.38 [1.78–3.16]	3.17E-09	-
rs1423611	5	50771114	T/G	0.759	0.541	0.560	2.67 [1.93–3.71]	3.64E-09	-
rs1364000	5	50767349	A/G	0.760	0.544	0.562	2.65 [1.91–3.68]	5.16E-09	I
rs2161593	5	50766915	A/T	0.760	0.544	0.563	2.65 [1.91–3.68]	5.24E-09	I
rs2059223	5	50778482	A/T	0.757	0.546	0.564	2.59 [1.87–3.59]	9.89E-09	I

rs17824958	5	50779044	A/G	0.757	0.546	0.564	2.59 [1.87–3.58]	1.04E-08	I
rs6891554	5	50784546	A/C	0.755	0.545	0.563	2.58 [1.86–3.57]	1.06E-08	-
rs12332270	5	50776171	T/C	0.746	0.540	0.557	2.52 [1.83–3.48]	1.80E-08	I
rs4343805	5	50648159	T/C	0.581	0.386	0.403	2.37 [1.76–3.21]	2.05E-08	I
rs6872771	5	50653635	C/T	0.623	0.421	0.438	2.28 [1.70–3.05]	3.36E-08	I
rs2405154	5	50625038	G/A	0.623	0.419	0.437	2.26 [1.69–3.02]	3.62E-08	I
rs7349819	5	50590195	T/G	0.627	0.423	0.440	2.27 [1.69–3.04]	3.65E-08	I
rs6449585	5	50632997	G/A	0.623	0.419	0.437	2.25 [1.69–3.01]	3.78E-08	I
rs6414789	5	50634836	A/T	0.623	0.420	0.437	2.25 [1.69–3.01]	3.78E-08	I
rs6414788	5	50634777	C/T	0.621	0.418	0.436	2.26 [1.69–3.02]	3.80E-08	I
rs7709389	5	50656032	C/G	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69–3.03]	4.23E-08	I
rs2217316	5	50656853	A/G	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69–3.03]	4.24E-08	I
rs7702670	5	50636650	T/C	0.623	0.421	0.438	2.25 [1.68–3.01]	4.28E-08	-
rs6881501	5	50652823	A/G	0.619	0.419	0.436	2.26 [1.69–3.03]	4.28E-08	I
rs6867206	5	50652694	C/T	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69–3.02]	4.30E-08	I
rs10939913	5	50592825	C/G	0.427	0.249	0.265	2.26 [1.69–3.02]	4.33E-08	I
rs2195406	5	50644455	G/C	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69–3.02]	4.39E-08	I
rs10037522	5	50635643	C/A	0.623	0.421	0.438	2.24 [1.68–3.00]	4.64E-08	-
rs9687742	5	50647350	C/T	0.615	0.418	0.435	2.25 [1.68–3.01]	5.57E-08	I
rs10050915	5	50791335	T/C	0.769	0.573	0.590	2.48 [1.78–3.45]	7.11E-08	I
rs10755219	5	50601746	C/T	0.429	0.254	0.269	2.25 [1.68–3.02]	7.34E-08	I
rs9687615	5	50647257	C/A	0.613	0.417	0.434	2.23 [1.66–2.99]	7.43E-08	I
rs1501985	5	50595433	C/T	0.616	0.419	0.435	2.20 [1.65–2.94]	9.08E-08	I

rs6449543	5	50590024	C/T	0.439	0.264	0.279	2.20 [1.65–2.94]	9.25E-08	I
rs10066412	5	50600177	T/A	0.614	0.418	0.435	2.19 [1.64–2.93]	1.05E-07	I
rs9291769	5	50717827	G/A	0.560	0.383	0.398	2.25 [1.66–3.04]	1.58E-07	I
rs6449586	5	50634878	T/C	0.745	0.559	0.575	2.37 [1.72–3.28]	1.58E-07	-
rs28454398	5	50793259	G/T	0.652	0.458	0.474	2.19 [1.63–2.95]	1.74E-07	I
rs7737645	5	50796827	C/G	0.652	0.458	0.475	2.19 [1.63–2.94]	1.76E-07	I
rs7732492	5	50786412	G/A	0.750	0.564	0.580	2.36 [1.71–3.26]	1.91E-07	I
rs4141541	5	50584237	C/T	0.623	0.434	0.450	2.18 [1.63–2.93]	1.93E-07	I
rs1501987	5	50591998	T/C	0.427	0.259	0.273	2.17 [1.62–2.90]	1.96E-07	I
rs7700319	5	50598539	C/T	0.427	0.259	0.274	2.16 [1.62–2.89]	2.12E-07	I
rs10036382	5	50612558	C/T	0.432	0.264	0.279	2.14 [1.60–2.87]	2.93E-07	-
rs10067551	5	50640597	C/A	0.623	0.438	0.454	2.14 [1.60–2.86]	3.36E-07	I
rs2113077	5	50799442	G/A	0.751	0.567	0.583	2.33 [1.68–3.22]	3.60E-07	I
rs148490291	5	50604419	T/C	0.435	0.270	0.284	2.15 [1.60–2.88]	3.71E-07	I
rs1423618	5	50800179	C/T	0.541	0.363	0.378	2.08 [1.57–2.77]	4.02E-07	I
rs1559278	5	50794221	C/T	0.541	0.364	0.379	2.08 [1.57–2.76]	4.09E-07	-
rs2033237	5	50596784	C/T	0.427	0.264	0.278	2.11 [1.58–2.82]	5.18E-07	-
rs963194	5	50618895	G/C	0.343	0.200	0.212	2.18 [1.60–2.97]	8.05E-07	I
rs6449584	5	50632719	C/T	0.741	0.573	0.588	2.21 [1.61–3.05]	1.28E-06	I
rs10077073	5	50631992	A/G	0.357	0.214	0.226	2.08 [1.54–2.81]	1.74E-06	I
rs16875094	5	50734670	G/A	0.405	0.251	0.264	2.01 [1.51–2.68]	2.09E-06	-
rs10045426	5	50619895	A/C	0.355	0.213	0.225	2.07 [1.53–2.80]	2.11E-06	I
rs16878735	5	50598614	T/A	0.348	0.208	0.220	2.08 [1.54–2.82]	2.32E-06	I

rs72499502	5	50603530	A/G	0.349	0.207	0.219	2.06 [1.53–2.78]	2.34E-06	I
rs142461099	5	50602739	T/G	0.347	0.206	0.218	2.07 [1.53–2.79]	2.38E-06	I
rs142059785	5	50602256	G/C	0.349	0.207	0.219	2.06 [1.52–2.78]	2.40E-06	I
rs11745678	5	50609478	G/C	0.353	0.211	0.223	2.06 [1.53–2.78]	2.41E-06	I
rs963195	5	50618929	G/C	0.354	0.212	0.224	2.06 [1.53–2.78]	2.43E-06	I
rs10038485	5	50596639	T/A	0.354	0.211	0.224	2.06 [1.52–2.78]	2.45E-06	I
rs10059280	5	50612871	A/G	0.353	0.211	0.223	2.06 [1.52–2.78]	2.49E-06	I
rs143466268	5	50604309	T/C	0.354	0.211	0.224	2.06 [1.52–2.78]	2.49E-06	I
rs9291739	5	50608685	A/G	0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52–2.78]	2.50E-06	I
rs72761990	5	50599662	A/G	0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52–2.78]	2.51E-06	I
rs10071749	5	50601535	C/T	0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52–2.78]	2.54E-06	I
rs7711781	5	50593076	T/C	0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52–2.77]	2.55E-06	I
rs10067157	5	50645956	G/A	0.350	0.209	0.221	2.06 [1.52–2.78]	2.56E-06	I
rs6449541	5	50588359	T/C	0.354	0.212	0.224	2.05 [1.52–2.77]	2.60E-06	I
rs10040324	5	50632741	A/C	0.354	0.213	0.225	2.06 [1.52–2.78]	2.62E-06	I
rs10039627	5	50632050	T/C	0.353	0.213	0.225	2.06 [1.52–2.78]	2.69E-06	I
rs9291746	5	50622094	T/C	0.353	0.212	0.224	2.05 [1.52–2.78]	2.70E-06	I
rs10471584	5	50759020	A/G	0.401	0.251	0.264	2.00 [1.50–2.68]	2.74E-06	I
rs2217314	5	50622582	C/T	0.353	0.213	0.225	2.05 [1.52–2.77]	2.76E-06	I
rs10939957	5	50727004	A/G	0.394	0.246	0.259	2.01 [1.50–2.69]	2.92E-06	I
rs28557169	5	50720443	A/T	0.400	0.250	0.263	1.99 [1.49–2.66]	2.95E-06	I
rs55867625	5	50599470	G/A	0.338	0.202	0.214	2.10 [1.54–2.87]	2.95E-06	I
rs10038557	5	50620779	C/T	0.354	0.213	0.225	2.05 [1.52–2.76]	3.00E-06	I

rs10052407	5	50591476	T/C	0.355	0.213	0.225	2.04 [1.51–2.75]	3.22E-06	-
rs10055766	5	50654382	G/A	0.353	0.213	0.225	2.04 [1.51–2.76]	3.35E-06	I
rs2897069	5	50654438	G/A	0.353	0.213	0.225	2.04 [1.51–2.76]	3.35E-06	I
rs9291757	5	50653781	A/G	0.353	0.214	0.225	2.04 [1.51–2.76]	3.36E-06	I
rs9291732	5	50584783	G/C	0.351	0.212	0.224	2.04 [1.51–2.76]	3.52E-06	I
rs17398816	5	50595723	T/C	0.350	0.210	0.222	2.04 [1.51–2.75]	3.54E-06	I
rs144781991	5	50649357	T/G	0.352	0.213	0.225	2.04 [1.51–2.76]	3.57E-06	I
rs1423617	5	50801564	A/G	0.385	0.241	0.253	2.01 [1.50–2.71]	3.59E-06	I
rs9291760	5	50655574	T/C	0.352	0.213	0.225	2.04 [1.51–2.75]	3.71E-06	I
rs9291750	5	50636521	G/T	0.355	0.215	0.227	2.03 [1.50–2.74]	3.81E-06	-
rs10075310	5	50649562	G/A	0.341	0.206	0.218	2.07 [1.52–2.81]	4.10E-06	I
rs12521818	5	50583089	T/C	0.352	0.214	0.226	2.03 [1.50–2.75]	4.11E-06	I
rs7720488	5	50746191	A/G	0.399	0.251	0.264	1.97 [1.48–2.64]	4.24E-06	I
rs4865668	5	50748359	G/A	0.399	0.251	0.264	1.97 [1.48–2.64]	4.25E-06	I
rs7722654	5	50740885	T/C	0.395	0.248	0.261	1.98 [1.48–2.64]	4.27E-06	I
rs9291777	5	50742575	T/C	0.399	0.251	0.264	1.97 [1.48–2.63]	4.30E-06	I
rs60195170	5	50745323	T/C	0.395	0.248	0.260	1.98 [1.48–2.64]	4.33E-06	I
rs10471549	5	50665962	G/A	0.393	0.247	0.259	1.96 [1.47–2.61]	4.67E-06	I
rs10063466	5	50647670	T/C	0.350	0.213	0.225	2.02 [1.50–2.73]	4.76E-06	I
rs9885436	5	50764649	A/G	0.399	0.252	0.264	1.96 [1.47–2.62]	4.76E-06	I
rs7448043	5	50768011	C/T	0.398	0.251	0.264	1.96 [1.47–2.62]	4.80E-06	I
rs11954894	5	50674131	T/C	0.395	0.248	0.261	1.95 [1.46–2.60]	5.02E-06	I
rs3811911	5	50684451	T/C	0.395	0.248	0.261	1.95 [1.46–2.60]	5.05E-06	-

rs2161592	5	50772554	T/C	0.398	0.251	0.264	1.96 [1.47–2.61]	5.17E-06	I
rs10056724	5	50665516	G/A	0.395	0.249	0.261	1.95 [1.46–2.60]	5.27E-06	I
rs10075800	5	50659190	A/C	0.395	0.249	0.261	1.95 [1.46–2.60]	5.33E-06	I
rs2161591	5	50772920	A/G	0.398	0.251	0.264	1.95 [1.46–2.61]	5.42E-06	I
rs10055984	5	50663550	T/C	0.395	0.249	0.261	1.95 [1.46–2.60]	5.44E-06	I
rs11747876	5	50773488	T/A	0.398	0.252	0.264	1.95 [1.46–2.61]	5.45E-06	I
rs3792733	5	50682065	A/G	0.396	0.250	0.262	1.95 [1.46–2.59]	5.50E-06	I
rs6867226	5	50705034	T/C	0.397	0.252	0.264	1.95 [1.46–2.60]	5.79E-06	I
rs7708866	5	50676126	C/T	0.395	0.249	0.262	1.94 [1.46–2.59]	5.90E-06	I
rs2059224	5	50777596	A/G	0.398	0.254	0.267	1.94 [1.45–2.59]	7.06E-06	I
rs10053849	5	50781062	A/G	0.395	0.252	0.264	1.93 [1.44–2.57]	8.65E-06	-
rs11960393	5	50781964	G/A	0.395	0.252	0.264	1.93 [1.44–2.57]	8.81E-06	I
rs1559280	5	50780387	A/C	0.395	0.252	0.264	1.92 [1.44–2.57]	9.03E-06	I
rs6899166	5	50781314	C/T	0.395	0.252	0.264	1.92 [1.44–2.57]	9.06E-06	I
rs1559279	5	50781110	G/T	0.394	0.252	0.264	1.92 [1.44–2.56]	9.52E-06	I

**Tabla 2. Todos los marcadores identificados en el meta-analisis de GWAS 1 y GWAS 2 sobre el genoma entero con valores P de  $< 10^{-5}$ .**

Los riesgos relativos (RRs) se dan con el grupo de riesgo de alelo como línea de base. Chr, cromosoma; RAF, frecuencia de riesgo de alelo.

**El estudio de Draaken y colegas de asociación genómica amplia y meta-analisis identifican el ISL1 como gen de susceptibilidad significativa genómica amplia para extrofia vesical.**

**Tabla 2 suplementaria. Resultados del meta-analisis en extrofia vesical clásica.**

RAF cases	RAF controls	RAF combined	RAF cases	RAF controls	RAF combined	RAF cases	RAF controls	RAF combined	RAF cases	RAF controls	RAF combined	RAF cases	RAF controls											
rs9291768	5	50717793	T/C	0.628	0.413	0.444	2.50 [1.47-4.26]	7.62E-04	I	0.479	0.399	0.413	1.38 [0.90-2.10]	1.38E-01	I	0.605	0.364	0.384	2.60 [1.95-3.47]	8.89E-11	I	0.576	0.377	0.399
rs6874700	5	50701750	A/T	0.628	0.412	0.443	2.53 [1.49-4.31]	6.36E-04	I	0.473	0.401	0.414	1.33 [0.87-2.02]	1.83E-01	I	0.605	0.362	0.383	2.62 [1.96-3.49]	6.27E-11	I	0.575	0.376	0.398
rs10454819	5	50718216	A/G	0.628	0.403	0.435	2.74 [1.58-4.73]	3.06E-04	I	0.470	0.397	0.409	1.34 [0.87-2.04]	1.82E-01	I	0.585	0.360	0.379	2.49 [1.86-3.32]	6.95E-10	I	0.563	0.372	0.393
rs6449609	5	50696967	A/T	0.634	0.438	0.466	2.28 [1.35-3.87]	2.19E-03	I	0.484	0.418	0.429	1.31 [0.87-1.98]	2.00E-01	I	0.607	0.380	0.399	2.51 [1.88-3.36]	5.02E-10	I	0.58	0.395	0.415
rs4865663	5	50702964	T/C	0.622	0.428	0.456	2.23 [1.32-3.77]	2.73E-03	I	0.469	0.404	0.415	1.29 [0.86-1.95]	2.21E-01	I	0.600	0.369	0.389	2.52 [1.89-3.37]	3.30E-10	I	0.57	0.384	0.404
rs10039350	5	50737297	C/T	0.628	0.434	0.461	2.21 [1.32-3.72]	2.74E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.86E-01	I	0.604	0.377	0.396	2.48 [1.86-3.30]	7.45E-10	I	0.576	0.391	0.411
rs7714459	5	50731536	C/T	0.628	0.434	0.461	2.21 [1.32-3.72]	2.76E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.87E-01	I	0.603	0.377	0.396	2.47 [1.85-3.30]	8.46E-10	I	0.576	0.391	0.411
rs6895297	5	50695877	A/G	0.635	0.436	0.464	2.30 [1.36-3.90]	1.93E-03	A/G	0.473	0.414	0.424	1.26 [0.84-1.90]	2.63E-01	-	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.87-3.34]	4.91E-10	-	0.576	0.39	0.411
rs13356912	5	50738088	G/A	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.70]	3.04E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.87E-01	I	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85-3.30]	8.42E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10041557	5	50734335	G/C	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.71]	3.02E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.86E-01	I	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85-3.30]	8.56E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10939960	5	50738447	T/C	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.24E-03	I	0.482	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.85E-01	I	0.605	0.379	0.398	2.47 [1.85-3.30]	8.15E-10	I	0.577	0.393	0.413
rs4865666	5	50737629	T/A	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.24E-03	T/A	0.482	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.85E-01	I	0.605	0.379	0.398	2.47 [1.85-3.30]	8.19E-10	I	0.577	0.393	0.413
rs7717071	5	50739735	T/C	0.624	0.435	0.462	2.17 [1.29-3.66]	3.55E-03	I	0.481	0.409	0.421	1.33 [0.88-2.02]	1.78E-01	I	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85-3.30]	8.38E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10040678	5	50737159	A/G	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.71]	3.01E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.88E-01	I	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85-3.29]	8.69E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10043858	5	50733422	G/A	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.70]	3.05E-03	I	0.482	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.85E-01	-	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85-3.29]	8.85E-10	I	0.577	0.392	0.412
rs10939961	5	50738478	A/C	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.17E-03	-	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.87E-01	I	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85-3.30]	8.40E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs11951998	5	50736314	C/T	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.25E-03	I	0.482	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.85E-01	-	0.605	0.379	0.398	2.47 [1.85-3.30]	8.43E-10	-	0.577	0.392	0.412
rs7733960	5	50735905	T/C	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.70]	3.05E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.88E-01	I	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85-3.29]	8.73E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs6865525	5	50734787	A/G	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.71]	3.02E-03	A/G	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.88E-01	I	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85-3.29]	8.90E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs6891088	5	50734414	C/T	0.628	0.436	0.463	2.20 [1.31-3.70]	3.05E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.88E-01	I	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85-3.29]	8.89E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs7713979	5	50714556	G/A	0.628	0.436	0.463	2.19 [1.30-3.68]	3.15E-03	G/A	0.476	0.411	0.422	1.29 [0.85-1.95]	2.26E-01	I	0.605	0.377	0.397	2.50 [1.87-3.35]	5.41E-10	I	0.576	0.391	0.412
rs10454820	5	50718769	A/G	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.23E-03	I	0.480	0.411	0.423	1.31 [0.87-1.98]	2.00E-01	I	0.606	0.379	0.398	2.49 [1.86-3.33]	7.28E-10	I	0.577	0.393	0.413
rs9291766	5	50715254	A/G	0.628	0.436	0.463	2.19 [1.30-3.69]	3.16E-03	I	0.476	0.411	0.422	1.29 [0.85-1.96]	2.24E-01	I	0.605	0.377	0.397	2.50 [1.87-3.34]	5.64E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10939954	5	50724774	G/A	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.19E-03	I	0.481	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.91E-01	I	0.604	0.378	0.397	2.47 [1.85-3.30]	8.72E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs4865664	5	50722238	C/A	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.22E-03	I	0.482	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.85E-01	-	0.605	0.379	0.399	2.47 [1.85-3.30]	9.28E-10	-	0.577	0.393	0.413
rs10066455	5	50721742	A/G	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.21E-03	A/G	0.481	0.411	0.423	1.32 [0.87-1.99]	1.93E-01	I	0.605	0.380	0.399	2.48 [1.86-3.31]	8.35E-10	I	0.577	0.393	0.413
rs4865667	5	50748173	T/C	0.618	0.436	0.462	2.11 [1.25-3.55]	5.03E-03	I	0.482	0.406	0.419	1.35 [0.89-2.05]	1.58E-01	-	0.605	0.379	0.399	2.48 [1.86-3.32]	8.69E-10	-	0.575	0.392	0.412
rs7721741	5	50741017	C/G	0.620	0.435	0.462	2.13 [1.26-3.58]	4.51E-03	I	0.482	0.407	0.420	1.33 [0.89-2.04]	1.63E-01	I	0.605	0.380	0.399	2.48 [1.85-3.31]	9.31E-10	I	0.575	0.393	0.413
rs10066521	5	50721825	T/G	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.22E-03	I	0.480	0.410	0.422	1.32 [0.87-1.99]	1.93E-01	I	0.604	0.378	0.398	2.47 [1.85-3.30]	8.81E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs28664909	5	50706499	A/G	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.16E-03	A/G	0.474	0.413	0.423	1.27 [0.84-1.92]	2.54E-01	I	0.605	0.376	0.396	2.51 [1.88-3.35]	4.40E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs6449622	5	50709369	G/C	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.17E-03	I	0.475	0.413	0.423	1.28 [0.85-1.93]	2.45E-01	I	0.606	0.377	0.397	2.51 [1.88-3.36]	4.83E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs7714281	5	50731380	A/T	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.25E-03	I	0.482	0.410	0.422	1.32 [0.87-2.00]	1.86E-01	I	0.605	0.380	0.399	2.46 [1.85-3.29]	1.01E-09	I	0.577	0.393	0.413
rs62368261	5	50722381	A/G	0.628	0.437	0.464	2.19 [1.30-3.68]	3.29E-03	I	0.481	0.411	0.423	1.32 [0.87-1.99]	1.95E-01	I	0.604	0.379	0.398	2.47 [1.85-3.30]	9.07E-10	I	0.576	0.393	0.413
rs4865658	5	50680233	A/G	0.628	0.434	0.462	2.23 [1.32-3.77]	2.68E-03	A/G	0.473	0.416	0.425	1.26 [0.83-1.90]	2.74E-01	I	0.604	0.376	0.395	2.52 [1.89-3.37]	4.20E-10	I	0.574	0.391	0.411
rs6449623	5	50712332	G/C	0.628	0.436	0.464	2.20 [1.30-3.70]	3.11E-03	I	0.476	0.412	0.423	1.29 [0.85-1.95]	2.32E-01	I	0.606	0.378	0.398	2.50 [1.87-3.34]	5.94E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs6861333	5	50703933	G/C	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.17E-03	I	0.473	0.413	0.424	1.27 [0.84-1.91]	2.62E-01	I	0.607	0.377	0.397	2.52 [1.88-3.36]	4.39E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10939963	5	50747502	C/A	0.620	0.440	0.466	2.10 [1.25-3.53]	5.34E-03	I	0.489	0.408	0.421	2.48 [0.91-2.10]	1.30E-01	I	0.609	0.384	0.404	2.44 [1.83-3.27]	1.56E-09	I	0.58	0.396	0.416
rs6449612	5	50701102	T/C	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.17E-03	-	0.473	0.414	0.424	1.26 [0.84-1.91]	2.67E-01	I	0.605	0.376	0.395	2.51 [1.88-3.35]	4.40E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs973860	5	50701139	T/C	0.628	0.436	0.463	2.19 [1.30-3.69]	3.18E-03	I	0.473	0.414	0.424	1.26 [0.84-1.91]	2.67E-01	I	0.605	0.376	0.395	2.51 [1.88-3.35]	4.40E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs1158641	5	50703285	A/C	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.17E-03	I	0.473	0.414	0.424	1.26 [0.84-1.91]	2.64E-01	I	0.607	0.377	0.397	2.51 [1.88-3.36]	4.50E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs991216	5	50688533	G/C	0.616	0.434	0.460	2.21 [1.31-3.73]	3.05E-03	I	0.473	0.415	0.425	1.26 [0.83-1.90]	2.73E-01	I	0.604	0.374	0.394	2.51 [1.88-3.36]	4.27E-10	I	0.572	0.389	0.409
rs2303751	5	50685505	G/A	0.628	0.435	0.462	2.22 [1.31-3.75]	2.85E-03	I	0.473	0.416	0.425	1.26 [0.83-1.90]	2.74E-01	I	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.88-3.34]	4.67E-10	I	0.575	0.39	0.41
rs991217	5	50688801	A/G	0.628	0.435	0.462	2.22 [1.31-3.75]	2.89E-03	I	0.473	0.416	0.425	1.26 [0.83-1.90]	2.74E-01	I	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.88-3.34]	4.65E-10	I	0.575	0.39	0.411



rs6449610	5	50698339	C/T	0.628	0.436	0.463	3.74 2.20 [1.31-3.71]	3.08E-03	I	0.473	0.415	0.425	1.90 1.26 [0.84-1.90]	2.70E-01	I	0.605	0.375	0.395	3.34 2.51 [1.88-3.35]	4.59E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs7705789	5	50737991	A/G	0.624	0.434	0.461	2.19 [1.30-3.69]	3.28E-03	I	0.480	0.409	0.421	1.32 [0.87-2.00]	1.87E-01	I	0.597	0.375	0.394	2.46 [1.84-3.28]	1.22E-09	I	0.572	0.389	0.409
rs10076515	5	50702024	A/G	0.628	0.436	0.464	2.19 [1.30-3.69]	3.18E-03	I	0.473	0.414	0.424	1.26 [0.84-1.90]	2.68E-01	I	0.606	0.377	0.397	2.51 [1.88-3.35]	4.70E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs10040820	5	50694579	G/A	0.628	0.435	0.463	2.21 [1.31-3.72]	2.99E-03	I	0.473	0.416	0.425	1.26 [0.83-1.90]	2.76E-01	-	0.605	0.375	0.395	2.50 [1.88-3.34]	4.71E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs10041392	5	50700597	G/A	0.628	0.436	0.463	2.19 [1.30-3.69]	3.16E-03	I	0.473	0.415	0.424	1.26 [0.84-1.90]	2.70E-01	I	0.606	0.377	0.396	2.51 [1.88-3.35]	4.79E-10	I	0.575	0.392	0.412
rs6869470	5	50663015	T/C	0.628	0.433	0.460	2.30 [1.35-3.90]	2.08E-03	T/C	0.472	0.414	0.424	1.26 [0.84-1.90]	2.71E-01	I	0.597	0.372	0.391	2.47 [1.85-3.30]	7.49E-10	I	0.57	0.388	0.407
rs10039723	5	50739152	C/A	0.626	0.435	0.462	2.19 [1.30-3.68]	3.29E-03	I	0.482	0.412	0.424	1.31 [0.87-1.99]	1.99E-01	-	0.605	0.381	0.400	2.46 [1.84-3.29]	1.15E-09	-	0.577	0.394	0.414
rs1017	5	50690955	T/A	0.628	0.435	0.463	2.22 [1.31-3.74]	2.90E-03	I	0.473	0.416	0.426	1.26 [0.83-1.89]	2.77E-01	I	0.606	0.376	0.396	2.50 [1.87-3.34]	5.15E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs4865662	5	50699552	G/A	0.628	0.436	0.464	2.21 [1.31-3.73]	3.13E-03	I	0.473	0.415	0.425	1.26 [0.83-1.89]	2.70E-01	I	0.607	0.378	0.397	2.50 [1.87-3.34]	5.17E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs6861877	5	50691723	C/G	0.628	0.435	0.463	2.22 [1.30-3.73]	2.95E-03	I	0.473	0.416	0.426	1.26 [0.83-1.89]	2.78E-01	I	0.606	0.376	0.396	2.50 [1.87-3.34]	5.18E-10	I	0.575	0.391	0.411
rs7709134	5	50693176	A/G	0.628	0.436	0.463	2.21 [1.31-3.73]	2.98E-03	I	0.473	0.416	0.426	1.26 [0.83-1.89]	2.76E-01	I	0.606	0.377	0.397	2.50 [1.87-3.34]	5.49E-10	I	0.576	0.392	0.412
rs2298468	5	50683655	C/T	0.628	0.435	0.462	2.22 [1.32-3.75]	2.83E-03	I	0.473	0.416	0.425	1.26 [0.83-1.90]	2.76E-01	-	0.605	0.377	0.396	2.48 [1.86-3.31]	6.35E-10	-	0.575	0.392	0.412
rs2115322	5	50666618	G/A	0.628	0.434	0.462	2.23 [1.32-3.77]	2.66E-03	-	0.473	0.415	0.425	1.26 [0.84-1.90]	2.69E-01	I	0.602	0.376	0.396	2.49 [1.86-3.33]	6.89E-10	I	0.573	0.391	0.411
rs6859394	5	50686582	C/T	0.628	0.435	0.463	2.22 [1.32-3.75]	2.84E-03	I	0.473	0.416	0.426	1.26 [0.83-1.90]	2.75E-01	I	0.606	0.378	0.398	2.50 [1.87-3.33]	6.26E-10	I	0.575	0.393	0.413
rs4865512	5	50661601	G/A	0.628	0.435	0.462	2.24 [1.32-3.79]	2.64E-03	I	0.472	0.414	0.424	1.26 [0.83-1.90]	2.74E-01	I	0.601	0.376	0.395	2.49 [1.86-3.32]	7.22E-10	I	0.572	0.391	0.411
rs6449608	5	50696922	A/T	0.624	0.425	0.454	2.30 [1.35-3.90]	2.03E-03	I	0.451	0.394	0.403	1.28 [0.84-1.94]	2.58E-01	I	0.571	0.359	0.378	2.39 [1.80-3.19]	2.78E-09	I	0.55	0.375	0.394
rs9291770	5	50719408	G/T	0.615	0.430	0.457	2.14 [1.27-3.60]	4.03E-03	I	0.471	0.404	0.416	1.31 [0.86-1.99]	2.09E-01	I	0.592	0.375	0.393	2.42 [1.81-3.24]	2.35E-09	I	0.565	0.388	0.407
rs4865656	5	50659788	A/G	0.628	0.432	0.460	2.30 [1.35-3.91]	2.07E-03	-	0.471	0.414	0.424	1.26 [0.83-1.90]	2.74E-01	I	0.586	0.371	0.389	2.38 [1.78-3.16]	3.17E-09	-	0.565	0.387	0.406
rs4343805	5	50648159	T/C	0.617	0.436	0.461	2.34 [1.34-4.01]	2.90E-03	I	0.496	0.428	0.440	1.38 [0.89-2.12]	1.48E-01	I	0.581	0.386	0.403	2.37 [1.76-3.21]	2.05E-08	I	0.566	0.4	0.418
rs10939913	5	50592825	C/G	0.442	0.270	0.295	2.75 [1.55-4.89]	5.72E-04	I	0.325	0.280	0.287	1.26 [0.79-2.00]	3.26E-01	I	0.427	0.249	0.265	2.26 [1.69-3.02]	4.33E-08	I	0.403	0.257	0.273
rs2405154	5	50625038	G/A	0.651	0.459	0.486	2.38 [1.38-4.12]	1.87E-03	I	0.509	0.451	0.461	1.30 [0.86-1.98]	2.13E-01	I	0.623	0.419	0.437	2.26 [1.69-3.02]	3.62E-08	I	0.599	0.43	0.449
rs7349819	5	50590195	T/G	0.651	0.466	0.493	2.39 [1.38-4.15]	1.87E-03	I	0.512	0.454	0.464	1.26 [0.85-1.98]	2.25E-01	I	0.627	0.423	0.440	2.27 [1.69-3.04]	3.65E-08	I	0.601	0.434	0.453
rs6449585	5	50632997	G/A	0.651	0.461	0.488	2.36 [1.36-4.07]	2.09E-03	I	0.509	0.451	0.461	1.30 [0.86-1.98]	2.13E-01	I	0.623	0.419	0.437	2.25 [1.69-3.01]	3.78E-08	I	0.598	0.431	0.449
rs6414789	5	50634836	A/T	0.651	0.461	0.488	2.35 [1.36-4.07]	2.11E-03	I	0.509	0.451	0.461	1.30 [0.86-1.98]	2.14E-01	I	0.623	0.420	0.437	2.25 [1.69-3.01]	3.78E-08	I	0.598	0.431	0.449
rs6872771	5	50653635	C/T	0.651	0.465	0.491	2.30 [1.33-3.97]	2.95E-03	I	0.513	0.453	0.463	1.32 [0.87-2.00]	2.00E-01	I	0.623	0.421	0.438	2.28 [1.70-3.05]	3.36E-08	I	0.6	0.432	0.451
rs4481304	5	50759415	A/G	0.631	0.483	0.505	1.94 [1.16-3.22]	1.17E-02	I	0.477	0.441	0.447	1.17 [0.77-1.78]	4.57E-01	I	0.648	0.420	0.440	2.54 [1.89-3.42]	7.02E-10	I	0.599	0.433	0.451
rs2195406	5	50644455	G/C	0.651	0.462	0.489	2.38 [1.37-4.13]	2.16E-03	I	0.511	0.452	0.462	1.31 [0.86-1.99]	2.05E-01	I	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69-3.02]	4.39E-08	I	0.597	0.43	0.448
rs6867206	5	50652694	C/G	0.651	0.463	0.490	2.35 [1.35-4.08]	2.46E-03	-	0.513	0.453	0.463	1.32 [0.87-2.00]	1.99E-01	I	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69-3.02]	4.30E-08	I	0.597	0.431	0.449
rs7702670	5	50636650	T/C	0.651	0.462	0.489	2.35 [1.36-4.08]	2.16E-03	I	0.509	0.451	0.461	1.30 [0.86-1.98]	2.15E-01	-	0.623	0.421	0.438	2.25 [1.68-3.01]	4.28E-08	-	0.599	0.432	0.45
rs6881501	5	50652823	A/G	0.651	0.464	0.490	2.35 [1.35-4.08]	2.46E-03	I	0.513	0.453	0.463	1.32 [0.87-2.00]	2.00E-01	I	0.619	0.419	0.436	2.26 [1.69-3.03]	4.28E-08	I	0.597	0.431	0.449
rs9687742	5	50647350	C/T	0.650	0.459	0.486	2.40 [1.38-4.16]	1.94E-03	I	0.511	0.451	0.461	1.32 [0.87-2.01]	1.98E-01	I	0.615	0.418	0.435	2.25 [1.68-3.01]	5.57E-08	I	0.595	0.429	0.447
rs7709389	5	50656032	C/G	0.648	0.463	0.490	2.34 [1.34-4.07]	2.72E-03	I	0.513	0.453	0.463	1.32 [0.87-2.00]	1.98E-01	I	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69-3.03]	4.23E-08	I	0.596	0.431	0.449
rs2217316	5	50656853	A/G	0.646	0.463	0.489	2.33 [1.33-4.08]	2.90E-03	I	0.513	0.453	0.463	1.32 [0.87-2.00]	1.98E-01	I	0.618	0.418	0.435	2.26 [1.69-3.03]	4.24E-08	I	0.596	0.431	0.449
rs9687615	5	50647257	C/A	0.651	0.455	0.483	2.46 [1.40-4.30]	1.65E-03	I	0.507	0.450	0.460	1.31 [0.86-1.99]	2.16E-01	I	0.613	0.417	0.434	2.23 [1.66-2.99]	7.43E-08	I	0.593	0.428	0.446
rs6414788	5	50634777	C/T	0.640	0.456	0.482	2.27 [1.32-3.88]	2.94E-03	I	0.503	0.450	0.459	1.28 [0.84-1.95]	2.47E-01	I	0.621	0.418	0.436	2.26 [1.69-3.02]	3.80E-08	I	0.594	0.429	0.447
rs10037522	5	50635643	C/A	0.651	0.461	0.488	2.35 [1.36-4.08]	2.12E-03	I	0.500	0.451	0.460	1.28 [0.83-1.92]	2.74E-01	-	0.623	0.421	0.438	2.24 [1.68-3.00]	4.64E-08	-	0.596	0.432	0.45
rs1501985	5	50595433	C/T	0.647	0.462	0.488	2.36 [1.37-4.08]	2.08E-03	I	0.509	0.450	0.460	1.31 [0.86-1.99]	2.13E-01	I	0.616	0.419	0.435	2.20 [1.65-2.94]	9.08E-08	I	0.594	0.43	0.448
rs1559278	5	50794221	C/T	0.581	0.400	0.425	2.07 [1.23-3.50]	6.33E-03	-	0.445	0.356	0.371	1.50 [0.97-2.30]	6.58E-02	-	0.541	0.364	0.379	2.08 [1.57-2.76]	4.09E-07	-	0.524	0.368	0.385
rs1423618	5	50800179	C/T	0.582	0.399	0.425	2.08 [1.23-3.51]	6.08E-03	I	0.446	0.354	0.370	1.49 [0.97-2.28]	6.72E-02	I	0.541	0.363	0.378	2.08 [1.57-2.77]	4.02E-07	I	0.524	0.367	0.384
rs1006641	5	50600177	T/A	0.647	0.461	0.488	2.36 [1.37-4.07]	2.05E-03	I	0.509	0.450	0.460	1.31 [0.86-1.99]	2.12E-01	I	0.614	0.418	0.435	2.19 [1.64-2.93]	1.05E-07	I	0.593	0.43	0.448
rs10067552	5	50640597	C/A	0.652	0.466	0.493	2.32 [1.34-4.03]	2.75E-03	I	0.536	0.470	0.482	1.39 [0.90-2.14]	1.41E-01	I	0.623	0.438	0.454	2.14 [1.60-2.86]	3.36E-07	I	0.606	0.447	0.465</

rs10045426	5	50619895	A/C	0.430	0.229	0.258	3.08 [1.72-5.50]	1.54E-04		0.260	0.215	0.223	1.31 [0.80-2.14]	2.88E-01		0.355	0.213	0.225	2.07 [1.53-2.80]	2.11E-06		0.346	0.216	0.23
rs72499502	5	50603530	A/G	0.426	0.225	0.254	3.15 [1.74-5.75]	1.45E-04		0.255	0.209	0.217	1.31 [0.80-2.14]	2.78E-01		0.349	0.207	0.219	2.06 [1.53-2.78]	2.34E-06		0.334	0.21	0.224
rs16878735	5	50598614	T/A	0.426	0.227	0.255	3.08 [1.72-5.49]	1.80E-04		0.253	0.209	0.216	1.32 [0.80-2.18]	2.80E-01		0.348	0.208	0.220	2.08 [1.54-2.82]	2.32E-06		0.339	0.211	0.225
rs10040324	5	50632741	A/C	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.51]	1.47E-04		0.263	0.217	0.225	1.31 [0.81-2.14]	2.73E-01		0.354	0.213	0.225	2.06 [1.52-2.78]	2.62E-06		0.345	0.216	0.23
rs142059785	5	50602256	G/C	0.426	0.227	0.255	3.14 [1.73-5.68]	1.56E-04		0.255	0.209	0.217	1.31 [0.80-2.14]	2.79E-01		0.349	0.207	0.219	2.06 [1.52-2.78]	2.40E-06		0.34	0.21	0.224
rs963195	5	50618929	G/C	0.430	0.229	0.258	3.07 [1.72-5.50]	1.57E-04		0.259	0.214	0.222	1.31 [0.80-2.14]	2.87E-01		0.354	0.212	0.224	2.06 [1.53-2.78]	2.43E-06		0.344	0.215	0.229
rs7700319	5	50598539	C/T	0.442	0.282	0.305	2.46 [1.40-4.33]	1.80E-03		0.327	0.286	0.293	1.24 [0.78-1.96]	3.59E-01		0.427	0.259	0.274	2.16 [1.62-2.89]	2.12E-07		0.404	0.267	0.282
rs10039627	5	50632050	T/C	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.51]	1.47E-04		0.263	0.217	0.225	1.31 [0.81-2.14]	2.73E-01		0.353	0.213	0.225	2.06 [1.52-2.78]	2.69E-06		0.345	0.216	0.23
rs10755219	5	50601746	C/T	0.427	0.279	0.300	2.49 [1.39-4.45]	2.13E-03		0.318	0.287	0.292	1.17 [0.73-1.86]	5.11E-01		0.429	0.254	0.269	2.25 [1.68-3.02]	7.34E-08		0.399	0.263	0.278
rs1501987	5	50591998	T/C	0.442	0.282	0.304	2.47 [1.40-4.34]	1.76E-03		0.325	0.286	0.292	1.23 [0.78-1.95]	3.79E-01		0.427	0.259	0.273	2.17 [1.62-2.90]	1.96E-07		0.403	0.267	0.281
rs9291746	5	50622094	T/C	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.51]	1.48E-04		0.261	0.216	0.224	1.31 [0.80-2.14]	2.80E-01		0.353	0.212	0.224	2.05 [1.52-2.78]	2.70E-06		0.345	0.215	0.229
rs2217314	5	50622582	C/T	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.51]	1.47E-04	-	0.262	0.217	0.224	1.31 [0.80-2.14]	2.78E-01		0.353	0.213	0.225	2.05 [1.52-2.77]	2.76E-06		0.345	0.216	0.23
rs10038557	5	50620779	C/T	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.50]	1.52E-04		0.262	0.216	0.224	1.32 [0.81-2.15]	2.74E-01		0.354	0.213	0.225	2.05 [1.52-2.76]	3.00E-06		0.345	0.216	0.23
rs11745678	5	50609478	G/C	0.430	0.230	0.258	3.08 [1.71-5.47]	1.66E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.12]	3.06E-01		0.353	0.211	0.223	2.06 [1.53-2.78]	2.41E-06		0.343	0.214	0.228
rs10038485	5	50596639	T/A	0.430	0.230	0.258	3.06 [1.71-5.47]	1.68E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.12]	3.09E-01		0.354	0.211	0.224	2.06 [1.52-2.78]	2.45E-06		0.344	0.214	0.229
rs10059280	5	50612871	A/G	0.430	0.231	0.260	3.05 [1.70-5.46]	1.77E-04		0.256	0.213	0.220	1.30 [0.81-2.14]	2.99E-01		0.353	0.211	0.223	2.06 [1.52-2.78]	2.49E-06		0.344	0.215	0.229
rs143466268	5	50604309	T/C	0.430	0.230	0.258	3.06 [1.71-5.47]	1.67E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.13]	2.91E-01		0.354	0.211	0.224	2.06 [1.52-2.78]	2.49E-06		0.343	0.215	0.229
rs6449541	5	50588359	T/C	0.430	0.229	0.258	3.07 [1.71-5.49]	1.65E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.12]	3.09E-01		0.354	0.212	0.224	2.05 [1.52-2.77]	2.60E-06		0.343	0.214	0.228
rs72761990	5	50599662	A/G	0.430	0.232	0.260	3.05 [1.70-5.45]	1.79E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.12]	3.11E-01		0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52-2.78]	2.51E-06		0.344	0.215	0.229
rs7711781	5	50593076	T/C	0.430	0.231	0.260	3.05 [1.70-5.47]	1.77E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.12]	3.10E-01		0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52-2.77]	2.55E-06		0.344	0.215	0.229
rs10071749	5	50601535	C/T	0.430	0.232	0.260	3.05 [1.70-5.45]	1.79E-04		0.255	0.213	0.220	1.29 [0.79-2.12]	3.11E-01		0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52-2.78]	2.54E-06		0.344	0.215	0.229
rs963194	5	50618995	G/C	0.408	0.220	0.247	2.86 [1.60-5.11]	3.95E-04		0.238	0.206	0.211	1.22 [0.74-2.03]	4.37E-01		0.343	0.200	0.212	2.18 [1.60-2.97]	8.05E-07		0.329	0.204	0.217
rs9291739	5	50608685	A/G	0.430	0.231	0.260	3.05 [1.70-5.46]	1.78E-04		0.255	0.213	0.220	1.28 [0.78-2.10]	3.21E-01	-	0.354	0.212	0.224	2.06 [1.52-2.78]	2.50E-06		0.343	0.215	0.229
rs1423617	5	50801564	A/G	0.394	0.248	0.268	2.43 [1.34-4.43]	3.51E-03		0.301	0.223	0.236	1.57 [0.97-2.53]	6.49E-02		0.385	0.241	0.253	2.01 [1.50-2.71]	3.59E-06		0.364	0.239	0.252
rs9291750	5	50636521	G/T	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.51]	1.47E-04		0.264	0.217	0.225	1.31 [0.81-2.14]	2.71E-01	-	0.355	0.215	0.227	2.03 [1.50-2.74]	3.81E-06	-	0.346	0.217	0.231
rs17398816	5	50595723	T/C	0.430	0.228	0.257	3.09 [1.73-5.53]	1.40E-04	-	0.255	0.212	0.220	1.30 [0.79-2.13]	3.02E-01		0.350	0.210	0.222	2.04 [1.51-2.75]	3.54E-06		0.341	0.213	0.227
rs9291757	5	50653781	A/G	0.431	0.228	0.257	3.10 [1.73-5.58]	1.38E-04		0.261	0.217	0.225	1.29 [0.79-2.11]	3.01E-01		0.353	0.214	0.225	2.04 [1.51-2.76]	3.36E-06		0.345	0.216	0.23
rs10055766	5	50654382	G/A	0.430	0.228	0.257	3.09 [1.73-5.52]	1.45E-04		0.260	0.217	0.224	1.29 [0.79-2.11]	3.01E-01		0.353	0.213	0.225	2.04 [1.51-2.76]	3.35E-06		0.344	0.216	0.23
rs2897069	5	50654438	G/A	0.430	0.228	0.257	3.08 [1.72-5.51]	1.47E-04	-	0.260	0.217	0.224	1.29 [0.79-2.11]	3.01E-01		0.353	0.213	0.225	2.04 [1.51-2.76]	3.35E-06		0.344	0.216	0.23
rs144781991	5	50649357	T/G	0.430	0.227	0.256	3.12 [1.74-5.58]	1.31E-04		0.260	0.217	0.224	1.29 [0.79-2.11]	3.04E-01		0.352	0.213	0.225	2.04 [1.51-2.76]	3.57E-06		0.344	0.216	0.23
rs142461099	5	50602739	T/G	0.414	0.222	0.249	3.08 [1.70-5.60]	2.07E-04		0.249	0.208	0.215	1.29 [0.78-2.11]	3.28E-01		0.347	0.206	0.218	2.07 [1.53-2.79]	2.38E-06		0.335	0.208	0.222
rs9291760	5	50655574	T/C	0.428	0.227	0.256	3.11 [1.74-5.59]	1.39E-04		0.259	0.217	0.224	1.29 [0.79-2.10]	3.12E-01		0.352	0.213	0.225	2.04 [1.51-2.75]	3.71E-06		0.343	0.216	0.23
rs10052407	5	50591476	T/C	0.430	0.232	0.260	3.05 [1.70-5.48]	1.81E-04		0.255	0.213	0.220	1.28 [0.78-2.10]	3.21E-01	-	0.355	0.213	0.225	2.04 [1.51-2.75]	3.22E-06	-	0.344	0.216	0.23
rs9291732	5	50584783	G/C	0.430	0.230	0.258	3.07 [1.71-5.50]	1.66E-04		0.255	0.214	0.221	1.29 [0.78-2.11]	3.20E-01		0.351	0.212	0.224	2.04 [1.51-2.76]	3.52E-06		0.342	0.215	0.229
rs16875094	5	50734670	G/A	0.430	0.266	0.290	2.46 [1.42-4.29]	1.41E-03		0.300	0.241	0.251	1.36 [0.86-2.16]	1.88E-01		0.405	0.251	0.264	2.01 [1.51-2.68]	2.09E-06	-	0.382	0.252	0.266
rs10939957	5	50727004	A/G	0.428	0.265	0.288	2.49 [1.43-4.34]	1.30E-03		0.300	0.239	0.249	1.39 [0.88-2.22]	1.62E-01		0.394	0.246	0.259	2.01 [1.50-2.69]	2.92E-06		0.376	0.248	0.262
rs10063466	5	50647670	T/C	0.430	0.228	0.257	3.09 [1.73-5.53]	1.45E-04		0.261	0.217	0.224	1.30 [0.80-2.12]	2.91E-01		0.350	0.213	0.225	2.02 [1.50-2.73]	4.76E-06		0.343	0.216	0.23
rs12521818	5	50583089	T/C	0.429	0.229	0.258	3.07 [1.71-5.50]	1.66E-04		0.256	0.215	0.222	1.29 [0.78-2.11]	3.20E-01		0.352	0.214	0.226	2.03 [1.50-2.75]	4.11E-06		0.342	0.216	0.23
rs2033237	5	50596784	C/T	0.439	0.279	0.302	2.47 [1.40-4.35]	1.79E-03		0.327	0.287	0.293	1.24 [0.78-1.96]	3.61E-01	-	0.427	0.264	0.278	2.11 [1.58-2.82]	5.18E-07	-	0.403	0.27	0.284
rs148490291	5	50604419	T/C	0.436	0.287	0.308	2.46 [1.38-4.38]	2.32E-03		0.334	0.298	0.304	1.42 [0.75-1.96]	4.32E-01		0.435	0.270	0.284	2.15 [1.60-2.88]	3.71E-07		0.408	0.277	0.291
rs10075310	5	50649562	G/A	0.407	0.217	0.244	3.09 [1.70-5.61]	2.10E-04		0.243	0.208	0.214	1.29 [0.78-2.14]	3.25E-01		0.341	0.206	0.218	2.07 [1.52-2.81]	4.10E-06		0.329	0.208	0.221
rs2855716	5	50720443	A/T	0.430	0.267	0.290	2.46 [1.41-4.27]	1.43E-03		0.300	0.242	0.252	1.36 [0.86-2.16]	1.92E-01		0.400	0.250	0.263	1.99 [1.49-2.66]	2.95E-06		0.38	0.251	0.265
rs10036382	5	50612558	C/T	0.440	0.282	0.304	2.44 [1.38-4.30]	2.03E-03		0.316	0.287	0.292	1.17 [0.74-1.87]	5.02E-01		0.432	0.264	0.279	2.14 [1.60-2.87]	2.93E-07	-	0.403	0.271	0.285
rs10471584	5	50759020	A/G	0.416	0.267	0.288	2.32 [1.32-4.08]	3.27E-03		0.302	0.237	0.248	1.42 [0.89-2.68]	1.40E-01		0.401	0.251	0.264	2.00 [1.50-2.68]	2.74E-06		0.378	0.251	0.265
rs55867625	5	50599470	G/A	0.405	0.215	0.242	3.06 [1.69-5.55]	2.27E-04		0.236	0.204	0.209	1.24 [0.74-2.07]	4.21E-01		0.338	0.202	0.214	2.10 [1.54-2.87]	2.95E-06		0.325	0.205	0.218

rs7720488	5	50746191	A/G	0.421	0.266	0.288	2.39 [1.37-4.17]	2.26E-03	I	0.300	0.238	0.248	1.40 [0.88-2.22]	1.59E-01	I	0.399	0.251	0.264	1.97 [1.48-2.64]	4.24E-06	I	0.377	0.251	0.265
rs9291777	5	50742575	T/C	0.422	0.266	0.288	2.39 [1.37-4.17]	2.18E-03	I	0.300	0.238	0.248	1.39 [0.88-2.22]	1.62E-01	-	0.399	0.251	0.264	1.97 [1.48-2.63]	4.30E-06	I	0.377	0.252	0.265
rs7722654	5	50740885	T/C	0.421	0.261	0.284	2.45 [1.40-4.28]	1.68E-03	I	0.296	0.237	0.247	1.37 [0.86-2.19]	1.85E-01	I	0.395	0.248	0.261	1.98 [1.48-2.64]	4.27E-06	I	0.374	0.248	0.262
rs6019517	0	50745323	T/C	0.419	0.262	0.285	2.43 [1.39-4.23]	1.85E-03	I	0.296	0.237	0.247	1.38 [0.86-2.20]	1.79E-01	I	0.395	0.248	0.260	1.98 [1.48-2.64]	4.33E-06	I	0.374	0.248	0.262
rs4865668	5	50748359	G/A	0.420	0.266	0.288	2.38 [1.36-4.16]	2.37E-03	I	0.300	0.238	0.249	1.39 [0.87-2.22]	1.62E-01	I	0.399	0.251	0.264	1.97 [1.48-2.64]	4.25E-06	I	0.377	0.251	0.265
rs9885436	5	50764649	A/G	0.400	0.265	0.284	2.24 [1.28-3.95]	5.01E-03	I	0.308	0.238	0.250	1.45 [0.91-2.31]	1.15E-01	I	0.399	0.252	0.264	1.96 [1.47-2.62]	4.76E-06	I	0.375	0.252	0.265
rs1047154	9	50665962	G/A	0.430	0.266	0.289	2.48 [1.42-4.31]	1.35E-03	I	0.299	0.243	0.253	1.34 [0.85-2.11]	2.14E-01	I	0.393	0.247	0.259	1.96 [1.47-2.61]	4.67E-06	I	0.376	0.249	0.263
rs3811911	5	50684451	T/C	0.435	0.270	0.293	2.51 [1.44-4.38]	1.20E-03	I	0.300	0.243	0.253	1.34 [0.85-2.11]	2.12E-01	-	0.395	0.248	0.261	1.95 [1.46-2.60]	5.05E-06	-	0.378	0.251	0.265
rs7448043	5	50768011	C/T	0.398	0.264	0.283	2.23 [1.27-3.93]	5.33E-03	C/T	0.308	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.12E-01	I	0.398	0.251	0.264	1.96 [1.47-2.62]	4.80E-06	I	0.375	0.251	0.265
rs2161592	5	50772554	T/C	0.399	0.264	0.283	2.25 [1.28-3.97]	5.00E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.10E-01	I	0.398	0.251	0.264	1.96 [1.47-2.61]	5.17E-06	I	0.375	0.251	0.265
rs2161591	5	50772920	A/G	0.399	0.264	0.283	2.25 [1.28-3.97]	4.94E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.10E-01	I	0.398	0.251	0.264	1.95 [1.46-2.61]	5.42E-06	I	0.374	0.251	0.265
rs1174787	6	50773488	T/A	0.399	0.264	0.283	2.25 [1.28-3.97]	4.93E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.10E-01	I	0.398	0.252	0.264	1.95 [1.46-2.61]	5.45E-06	I	0.374	0.251	0.265
rs9291769	5	50717827	G/A	0.562	0.419	0.440	1.88 [1.10-3.21]	2.01E-02	G/A	0.454	0.399	0.409	1.26 [0.81-1.92]	3.07E-01	I	0.560	0.383	0.398	2.25 [1.66-3.04]	1.58E-07	I	0.533	0.391	0.406
rs1007580	0	50659190	A/C	0.431	0.269	0.292	2.46 [1.41-4.29]	1.50E-03	I	0.300	0.243	0.253	1.34 [0.85-2.11]	2.13E-01	I	0.395	0.249	0.261	1.95 [1.46-2.60]	5.33E-06	I	0.377	0.251	0.265
rs1005672	4	50665516	G/A	0.430	0.269	0.292	2.44 [1.40-4.28]	1.60E-03	I	0.299	0.243	0.253	1.33 [0.85-2.10]	2.16E-01	I	0.395	0.249	0.261	1.95 [1.46-2.60]	5.27E-06	I	0.377	0.251	0.265
rs1005598	4	50663550	T/C	0.430	0.269	0.292	2.44 [1.40-4.28]	1.60E-03	I	0.299	0.243	0.253	1.33 [0.85-2.10]	2.16E-01	I	0.395	0.249	0.261	1.95 [1.46-2.60]	5.44E-06	I	0.377	0.251	0.265
rs2059224	5	50777596	A/G	0.399	0.265	0.284	2.26 [1.28-3.99]	4.91E-03	I/G	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.33]	1.08E-01	I	0.398	0.254	0.267	1.94 [1.45-2.59]	5.46E-06	I	0.375	0.253	0.265
rs2845439	8	50793259	G/T	0.629	0.511	0.527	1.60 [0.96-2.68]	7.27E-02	I	0.550	0.474	0.487	1.37 [0.90-2.07]	1.42E-01	I	0.652	0.458	0.474	2.19 [1.63-2.95]	1.74E-07	I	0.62	0.468	0.485
rs7737645	5	50796827	C/G	0.629	0.511	0.527	1.60 [0.96-2.68]	7.27E-02	I	0.550	0.474	0.487	1.37 [0.90-2.07]	1.41E-01	I	0.652	0.458	0.475	2.19 [1.63-2.94]	1.76E-07	I	0.62	0.469	0.485
rs1196039	3	50781964	G/A	0.401	0.263	0.283	2.30 [1.30-4.07]	4.03E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.09E-01	I	0.395	0.252	0.264	1.93 [1.44-2.57]	8.81E-06	I	0.373	0.251	0.265
rs1005384	9	50781062	A/G	0.400	0.263	0.282	2.29 [1.30-4.04]	4.24E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.10E-01	-	0.395	0.252	0.264	1.93 [1.44-2.57]	8.65E-06	-	0.374	0.251	0.265
rs6899166	5	50781314	C/T	0.401	0.264	0.283	2.29 [1.30-4.04]	4.24E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.07E-01	I	0.395	0.252	0.264	1.92 [1.44-2.57]	9.06E-06	I	0.373	0.251	0.265
rs7708866	5	50676126	C/T	0.430	0.270	0.292	2.44 [1.40-4.25]	1.69E-03	I	0.300	0.245	0.254	1.33 [0.84-2.10]	2.20E-01	I	0.395	0.249	0.262	1.94 [1.46-2.59]	5.90E-06	I	0.377	0.252	0.265
rs1559280	5	50780387	A/C	0.400	0.263	0.283	2.28 [1.29-4.03]	4.36E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.09E-01	I	0.395	0.252	0.264	1.92 [1.44-2.57]	9.03E-06	I	0.373	0.251	0.265
rs1559279	5	50781110	G/T	0.400	0.263	0.283	2.28 [1.29-4.03]	4.27E-03	I	0.309	0.238	0.250	1.46 [0.92-2.32]	1.09E-01	I	0.394	0.252	0.264	1.92 [1.44-2.56]	9.52E-06	I	0.373	0.251	0.264
rs1195489	4	50674131	T/C	0.428	0.269	0.292	2.43 [1.39-4.23]	1.77E-03	T/C	0.309	0.257	0.266	1.31 [0.84-2.05]	2.34E-01	-	0.395	0.248	0.261	1.95 [1.46-2.60]	5.02E-06	I	0.379	0.253	0.264
rs3792733	5	50682065	A/G	0.430	0.269	0.292	2.43 [1.40-4.24]	1.66E-03	I	0.300	0.247	0.256	1.31 [0.83-2.08]	2.42E-01	-	0.396	0.250	0.262	1.95 [1.46-2.59]	5.50E-06	I	0.378	0.252	0.266
rs1005384	6	50612579	C/T	0.430	0.239	0.267	2.75 [1.56-4.88]	5.12E-04	-	0.264	0.219	0.227	1.32 [0.81-2.16]	2.72E-01	-	0.355	0.223	0.234	1.94 [1.44-2.62]	1.38E-05	-	0.346	0.225	0.238
rs1006027	7	50791327	C/T	0.407	0.275	0.294	2.12 [1.21-3.73]	8.82E-03	I	0.324	0.239	0.253	1.57 [0.99-2.50]	5.48E-02	I	0.403	0.264	0.276	1.89 [1.41-2.52]	1.68E-05	I	0.383	0.262	0.275
rs4538574	5	50743828	T/A	0.429	0.274	0.296	2.60 [1.45-4.65]	1.27E-03	I	0.303	0.242	0.253	1.38 [0.86-2.22]	1.76E-01	I	0.399	0.261	0.273	1.91 [1.43-2.56]	1.38E-05	I	0.38	0.26	0.273
rs1003764	7	50612122	T/G	0.428	0.239	0.266	2.79 [1.57-4.97]	4.94E-04	I/G	0.261	0.216	0.224	1.33 [0.81-2.18]	2.64E-01	I	0.349	0.220	0.231	1.95 [1.44-2.64]	1.67E-05	I	0.342	0.222	0.235
rs6867226	5	50705034	T/C	0.430	0.271	0.294	2.22 [1.33-3.94]	2.92E-03	I	0.300	0.247	0.256	1.32 [0.83-2.09]	2.36E-01	I	0.397	0.252	0.264	1.95 [1.46-2.60]	5.79E-06	I	0.378	0.254	0.267
rs876510	5	50617759	T/C	0.430	0.242	0.268	2.75 [1.55-4.97]	5.37E-04	I	0.264	0.222	0.229	1.30 [0.79-2.13]	2.97E-01	I	0.355	0.224	0.235	1.94 [1.44-2.62]	1.43E-05	I	0.346	0.226	0.239
rs6449538	5	50582954	T/C	0.429	0.240	0.267	2.77 [1.56-4.91]	5.12E-04	I	0.256	0.220	0.226	1.26 [0.77-2.07]	3.64E-01	I	0.352	0.223	0.234	1.96 [1.45-2.66]	1.27E-05	I	0.343	0.225	0.238
rs6650713	0	50792240	A/G	0.407	0.276	0.295	2.12 [1.20-3.72]	9.15E-03	I/G	0.327	0.245	0.259	1.54 [0.97-2.43]	6.62E-02	I	0.404	0.267	0.278	1.86 [1.40-2.49]	2.20E-05	I	0.384	0.265	0.278
rs7276387	1	50792294	A/T	0.405	0.273	0.291	2.15 [1.22-3.78]	7.93E-03	I	0.323	0.244	0.257	1.52 [0.96-2.41]	7.62E-02	I	0.399	0.263	0.274	1.87 [1.40-2.50]	2.28E-05	I	0.38	0.261	0.274
rs1423611	5	50771114	T/G	0.698	0.573	0.591	1.82 [1.06-3.15]	3.10E-02	-	0.572	0.560	0.562	1.02 [0.68-1.56]	8.91E-01	I	0.759	0.541	0.560	2.67 [1.93-3.71]	3.64E-09	-	0.697	0.549	0.565
rs12725009	1	3413997	A/G	0.027	0.019	0.020	2.10 [1.19-3.77]	1.06E-02	I	0.309	0.237	0.249	1.89 [0.93-2.77]	9.74E-02	I	0.393	0.255	0.267	1.89 [1.41-2.53]	1.83E-05	I	0.369	0.254	0.266
rs7734399	5	50791118	A/G	0.387	0.264	0.282	2.12 [1.21-3.72]	9.03E-03	-	0.327	0.245	0.259	1.54 [0.97-2.43]	6.66E-02	-	0.405	0.270	0.281	1.94 [1.38-2.46]	3.31E-05	-	0.385	0.267	0.28
rs7446508	5	50791584	G/A	0.407	0.276	0.295	1.83 [1.06-3.17]	2.96E-02	I	0.572	0.561	0.563	1.03 [0.68-1.66]	9.04E-01	I	0.760	0.544	0.562	2.65 [1.91-3.68]	5.16E-09	I	0.697	0.551	0.567
rs1364000	5	50767349	A/G	0.699	0.573	0.591	1.84 [1.06-3.17]	2.94E-02	I	0.572	0.561	0.563	1.02 [0.68-1.65]	9.12E-01	I	0.760	0.544	0.563	2.65 [1.91-3.68]	5.24E-09	I	0.697	0.551	0.567
rs2161593	5	50766915	A/T	0.699	0.573	0.591	2.40 [0.82-7.03]	1.09E-01	I	0.044	0.020	0.024	2.74 [0.80-9.42]	1.09E-01	I	0.093	0.029	0.034	3.73 [2.14-6.52]	3.66E-06	I	0.076	0.031	0.036
rs1158086	1	194995131	T/C	0.073	0.053	0.056	1.84 [1.06-3.17]	2.91E-02	A/C	0.573	0.560	0.562	1.03 [0.68-1.57]	8.72E-01	-	0.755	0.545	0.563	2.58 [1.86-3.57]	1.06E-08	-	0.695	0.551	0.567
rs6891554	5	50784546	A/C	0.698	0.573	0.591	1.83 [1.06-3.16]	2.95E-02	I	0.573	0.561	0.563	1.03 [0.68-1.56]	8.87E-01	I	0.757	0.546	0.564	2.59 [1.87-3.59]	9.89E-09	I	0.696	0.552	0.568
rs2059223	5	50778482	A/T	0.698	0.573	0.591	1.83 [1.06-3.16]	2.94E-02	I	0.573	0.560	0.563	1.03 [0.68-1.56]	8.85E-01	I	0.757	0.546	0.564	2.59 [1.87-3.58]	1.04E-08	I	0.696	0.552	0.568
rs1782495																								

rs62505227	8	40287249	A/G	0.201	0.080	0.098	3.40 [1.60-7.21]	1.45E-03		0.127	0.067	0.077	2.18 [1.08-4.40]	2.95E-02		0.165	0.091	0.098	2 [1.35-2.98]	5.87E-04		0.162	0.086	0.094
rs2062721	5	50599816	T/G	0.430	0.256	0.281	2.51 [1.44-4.30]	1.22E-03		0.263	0.241	0.245	1.17 [0.72-1.93]	5.30E-01		0.361	0.229	0.240	1.95 [1.44-2.64]	1.33E-05		0.35	0.235	0.247
rs6449586	5	50634878	T/C	0.710	0.593	0.610	1.73 [0.97-3.09]	6.53E-02		0.609	0.577	0.582	1.18 [0.77-1.80]	4.45E-01	-	0.745	0.559	0.575	2.37 [1.72-3.28]	1.58E-07	-	0.702	0.567	0.582
rs12332270	5	50776171	T/C	0.687	0.570	0.587	1.76 [1.02-3.03]	4.09E-02		0.565	0.560	0.560	1.00 [0.66-1.52]	9.89E-01		0.746	0.540	0.557	2.52 [1.83-3.48]	1.80E-08		0.686	0.548	0.563
rs78034465	1	194732879	A/G	0.070	0.053	0.055	1.88 [0.69-5.15]	2.18E-01		0.057	0.031	0.036	1.95 [0.79-4.81]	1.46E-01		0.103	0.033	0.039	3.66 [2.14-6.26]	2.17E-06		0.084	0.036	0.041
rs75182938	1	194732834	C/T	0.070	0.053	0.055	1.88 [0.69-5.15]	2.18E-01		0.057	0.031	0.036	1.95 [0.79-4.81]	1.46E-01		0.103	0.033	0.039	3.66 [2.14-6.25]	2.18E-06		0.084	0.036	0.041
rs148540302	1	194727060	A/G	0.070	0.053	0.055	1.88 [0.69-5.15]	2.18E-01		0.057	0.031	0.036	1.95 [0.79-4.80]	1.46E-01		0.104	0.033	0.039	3.65 [2.14-6.24]	2.19E-06		0.084	0.036	0.041
rs10052591	5	50812738	C/T	0.640	0.494	0.514	1.87 [1.10-3.18]	2.07E-02		0.473	0.431	0.438	1.20 [0.80-1.80]	3.90E-01		0.605	0.436	0.451	1.97 [1.48-2.62]	3.03E-06		0.577	0.444	0.459
rs10119066	9	7509895	T/G	0.097	0.052	0.058	1.69 [0.68-4.25]	2.61E-01		0.063	0.053	0.054	1.45 [0.58-3.65]	4.30E-01		0.148	0.059	0.067	3.15 [2.01-4.93]	5.75E-07		0.115	0.057	0.063
rs6449584	5	50632719	C/T	0.712	0.600	0.616	1.71 [0.95-3.08]	7.17E-02		0.633	0.590	0.598	1.27 [0.81-3.05]	2.92E-01		0.741	0.573	0.588	2.21 [1.61-3.05]	1.28E-06		0.707	0.58	0.594
rs1475601	1	194721655	G/A	0.070	0.053	0.055	1.89 [0.69-5.13]	2.15E-01		0.057	0.031	0.036	1.95 [0.79-4.80]	1.46E-01		0.103	0.033	0.039	3.64 [2.13-6.23]	2.27E-06		0.084	0.036	0.041
rs187824709	1	194705694	T/C	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.20]	2.10E-01		0.057	0.031	0.036	1.94 [0.79-4.79]	1.48E-01		0.104	0.033	0.039	3.62 [2.12-6.17]	2.41E-06		0.085	0.036	0.041
rs2068701	5	50814632	G/A	0.640	0.494	0.515	1.87 [1.10-3.18]	2.09E-02	-	0.473	0.431	0.438	1.2 [0.80-1.80]	3.88E-01	-	0.604	0.436	0.451	1.97 [1.48-2.61]	3.15E-06		0.577	0.444	0.459
rs6864170	5	50757865	A/T	0.414	0.286	0.304	1.94 [1.14-3.30]	1.50E-02		0.300	0.245	0.254	1.37 [0.85-2.18]	1.93E-01		0.396	0.262	0.273	1.87 [1.40-2.50]	2.70E-05		0.374	0.263	0.275
rs10061466	5	50741972	T/C	0.422	0.289	0.308	1.96 [1.15-3.33]	1.30E-02		0.300	0.249	0.258	1.32 [0.83-2.05]	2.38E-01		0.400	0.265	0.276	1.87 [1.40-2.50]	2.35E-05		0.378	0.266	0.278
rs410285	22			22381768		G/A	0.055		0.010	0.014	0.014	6.45 [3.04-13.67]	1.17E-06	-			0.031		0.011		0.014		6.45 [3.04-13.67]	
rs2217315	5	50656817	A/C	0.541	0.354	0.381	2.49 [1.41-4.41]	1.77E-03		0.366	0.354	0.356	1.09 [0.68-1.76]	7.17E-01		0.476	0.332	0.344	1.95 [1.45-2.63]	1.09E-05		0.461	0.339	0.352
rs78315000	8	69103058	G/A	0.070	0.041	0.045	3.21 [0.77-13.28]	1.08E-01		0.061	0.042	0.045	2.13 [0.66-6.68]	2.05E-01		0.090	0.042	0.047	4.88 [2.46-9.60]	5.23E-06		0.078	0.042	0.046
rs78000786	1	194707918	T/C	0.070	0.054	0.056	1.88 [0.69-5.13]	2.20E-01		0.057	0.032	0.036	1.95 [0.79-4.79]	1.48E-01		0.104	0.034	0.040	3.59 [2.10-6.14]	2.89E-06		0.085	0.036	0.042
rs80171669	1	194714561	A/G	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.13]	2.10E-01		0.057	0.031	0.036	1.95 [0.79-4.79]	1.47E-01		0.103	0.033	0.039	3.58 [2.09-6.12]	3.10E-06		0.084	0.036	0.041
rs7719442	5	50743281	G/A	0.422	0.289	0.308	1.98 [1.15-3.32]	1.31E-02		0.300	0.249	0.258	1.32 [0.83-2.10]	2.38E-01	-	0.400	0.266	0.277	1.86 [1.39-2.48]	2.82E-05	-	0.378	0.267	0.279
rs79876351	1	194707687	C/G	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.13]	2.10E-01		0.057	0.031	0.036	1.94 [0.79-4.79]	1.48E-01		0.103	0.033	0.039	3.56 [2.08-6.08]	3.45E-06		0.084	0.036	0.041
rs9283702	5	50755613	G/C	0.418	0.290	0.308	1.92 [1.13-3.26]	1.63E-02		0.302	0.249	0.258	1.32 [0.84-2.12]	2.26E-01		0.399	0.266	0.277	1.86 [1.39-2.49]	3.03E-05		0.377	0.267	0.279
rs17339448	5	50596600	G/A	0.211	0.101	0.117	2.4 [1.24-4.62]	9.05E-03		0.146	0.097	0.105	1.69 [0.88-3.24]	1.15E-01		0.186	0.102	0.109	2.07 [1.42-3.01]	1.60E-04		0.18	0.101	0.111
rs113391436	1	194694847	T/G	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.20]	2.09E-01		0.056	0.031	0.036	1.92 [0.78-4.74]	1.57E-01		0.103	0.033	0.039	3.54 [2.07-6.05]	3.86E-06		0.084	0.036	0.041
rs10045593	5	50790356	T/C	0.418	0.274	0.294	2.38 [1.35-4.20]	2.74E-03		0.309	0.257	0.266	1.3 [0.82-2.05]	2.89E-01		0.394	0.270	0.280	1.78 [1.33-2.37]	9.25E-05		0.376	0.268	0.28
rs192378410	6	168972558	T/C	0.025	0.025	0.025	1.85 [0.26-13.30]	5.40E-01		0.049	0.023	0.028	3.36 [0.90-12.81]	7.26E-02		0.076	0.026	0.030	4.78 [2.41-9.49]	7.93E-06		0.058	0.025	0.029
rs56767241	5	50788266	A/C	0.418	0.275	0.295	2.37 [1.35-4.19]	2.82E-03		0.309	0.258	0.267	1.79 [0.82-2.04]	2.75E-01		0.395	0.271	0.281	1.78 [1.33-2.37]	9.20E-05		0.377	0.269	0.281
rs9354654	6	68713399	C/T	0.441	0.380	0.611	1.32 [0.81-2.17]	2.68E-01		0.558	0.370	0.598	1.98 [1.30-3.04]	1.62E-03		0.504	0.375	0.614	1.68 [1.26-2.23]	3.36E-04		0.505	0.375	0.389
rs76623541	1	194690362	A/G	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.20]	2.09E-01		0.055	0.032	0.036	1.88 [0.76-4.65]	1.72E-01		0.102	0.033	0.039	3.5 [2.05-5.99]	4.75E-06		0.083	0.036	0.041
rs115808189	5	50417563	G/A	0.055	0.034	0.037	2.04 [0.52-7.93]	3.05E-01		0.054	0.029	0.033	2.54 [0.79-8.20]	1.19E-01		0.091	0.037	0.042	3.99 [2.17-7.34]	8.24E-06		0.074	0.035	0.039
rs80100429	1	194688249	G/A	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.20]	2.09E-01		0.055	0.032	0.036	1.87 [0.76-4.63]	1.76E-01		0.102	0.034	0.039	3.49 [2.04-5.97]	5.03E-06		0.083	0.036	0.041
rs12235761	9	7506363	A/G	0.191	0.141	0.148	1.63 [0.82-3.21]	1.61E-01		0.245	0.187	0.197	1.52 [0.92-2.52]	1.05E-01		0.296	0.168	0.179	2.03 [1.47-2.81]	1.53E-05		0.261	0.167	0.177
rs2381621	9	7506117	T/G	0.191	0.141	0.148	1.62 [0.82-3.20]	1.62E-01		0.245	0.187	0.197	1.52 [0.92-2.52]	1.05E-01		0.296	0.168	0.179	2.03 [1.47-2.80]	1.59E-05		0.261	0.167	0.177
rs78888493	1	194687185	C/A	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.20]	2.09E-01		0.055	0.032	0.036	1.87 [0.75-4.62]	1.78E-01		0.102	0.034	0.039	3.48 [2.03-5.95]	5.29E-06		0.083	0.036	0.041
rs76258079	1	194686792	T/C	0.070	0.052	0.055	1.9 [0.70-5.20]	2.09E-01		0.055	0.032	0.036	1.86 [0.75-4.62]	1.79E-01		0.102	0.034	0.039	3.48 [2.03-5.95]	5.34E-06		0.083	0.036	0.041
rs5767218	22	46879314	C/A	0.415	0.376	0.619	1.32 [0.78-2.23]	3.08E-01		0.539	0.384	0.589	1.7 [1.33-2.29]	1.33E-03		0.478	0.362	0.628	1.7 [1.27-2.28]	4.10E-04		0.481	0.367	0.38
rs1514351	6	68694074	C/T	0.442	0.386	0.394	1.39 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.377	0.409	1.94 [1.28-2.93]	1.92E-03		0.508	0.379	0.390	1.67 [1.26-2.22]	3.52E-04		0.509	0.38	0.394
rs10491412	5	50671121	T/C	0.198	0.098	0.113	2.36 [1.21-4.60]	1.17E-02	-	0.145	0.099	0.107	1.58 [0.84-2.98]	1.56E-01	-	0.191	0.105	0.112	2.05 [1.42-2.97]	1.45E-04	-	0.18	0.103	0.111
rs113300181	1	194586278	A/G	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.13]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.83 [0.74-5.15]	1.91E-01		0.100	0.033	0.039	3.55 [2.06-6.11]	5.04E-06		0.082	0.036	0.041
rs115979981	1	194589377	T/C	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.13]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.83 [0.74-5.15]	1.91E-01		0.101	0.033	0.039	3.55 [2.06-6.11]	5.05E-06		0.082	0.036	0.041
rs75024310	1	194590891																						

rs6936599	6	68693943	T/A	0.442	0.386	0.394	2.13] 1.31 [0.80-2.13]	2.88E-01		0.564	0.378	0.410	2.95] 1.94 [1.27-2.95]	2.07E-03		0.509	0.379	0.390	2.22] 1.67 [1.26-2.22]	3.52E-04		0.509	0.38	0.394
rs6936435	6	68693857	G/A	0.442	0.386	0.394	1.31 [0.80-2.13]	2.88E-01		0.564	0.378	0.410	1.94 [1.27-2.95]	2.07E-03		0.509	0.379	0.390	1.67 [1.26-2.22]	3.52E-04		0.509	0.38	0.394
rs7760421	6	68699179	G/A	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.378	0.410	1.93 [1.27-2.95]	2.10E-03		0.509	0.379	0.391	1.67 [1.26-2.22]	3.49E-04		0.51	0.38	0.394
rs2361763	16	85993134	C/T	0.623	0.526	0.461	1.65 [0.97-2.82]	6.34E-02		0.618	0.487	0.491	1.77 [1.12-2.79]	1.48E-02	-	0.618	0.489	0.500	1.72 [1.28-2.33]	3.89E-04	-	0.619	0.494	0.508
rs1135998	1	194579022	A/G	0.069	0.043	0.046	2.51 [0.86-7.39]	9.34E-02		0.055	0.030	0.035	1.98 [0.79-4.99]	1.46E-01		0.095	0.033	0.038	3.34 [1.91-5.83]	2.27E-05		0.079	0.034	0.039
rs7698977	8	194681828	T/C	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.20]	2.08E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.59]	1.84E-01		0.102	0.034	0.039	3.45 [2.02-5.90]	6.04E-06		0.083	0.036	0.041
rs1219362	5	68697160	G/A	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.378	0.410	1.94 [1.27-2.95]	2.07E-03	-	0.509	0.380	0.391	1.67 [1.26-2.22]	3.67E-04	-	0.51	0.381	0.395
rs7558608	5	194679772	A/G	0.070	0.052	0.055	1.91 [0.70-5.20]	2.08E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.59]	1.84E-01		0.102	0.034	0.039	3.45 [2.01-5.89]	6.29E-06		0.083	0.036	0.041
rs1005091	5	50791335	T/C	0.698	0.599	0.613	1.59 [0.92-2.75]	9.55E-02		0.591	0.579	0.581	1.05 [0.69-1.60]	8.28E-01		0.769	0.573	0.590	2.48 [1.78-3.45]	7.11E-08		0.707	0.578	0.592
rs1158112	6	194677323	A/G	0.070	0.052	0.055	1.91 [0.70-5.20]	2.08E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.59]	1.84E-01		0.101	0.034	0.039	3.44 [2.01-5.88]	6.59E-06		0.083	0.036	0.041
rs4707315	6	68713027	G/A	0.442	0.385	0.607	1.30 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.378	0.590	1.94 [1.27-2.95]	2.06E-03		0.507	0.379	0.610	1.66 [1.26-2.21]	4.00E-04		0.509	0.38	0.394
rs9363844	6	68717074	A/T	0.441	0.386	0.607	1.30 [0.80-2.13]	2.95E-01		0.563	0.379	0.589	1.92 [1.26-2.92]	2.25E-03		0.510	0.381	0.608	1.67 [1.26-2.22]	3.68E-04		0.51	0.382	0.396
rs1219369	6	68697317	T/A	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.378	0.410	1.94 [1.27-2.95]	2.07E-03		0.507	0.379	0.390	1.66 [1.26-2.21]	4.03E-04		0.509	0.38	0.394
rs7773398	6	68698751	T/G	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.378	0.410	1.94 [1.27-2.95]	2.07E-03		0.507	0.379	0.390	1.66 [1.25-2.21]	4.04E-04		0.509	0.38	0.394
rs2137887	6	68700632	T/C	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.80-2.13]	2.89E-01		0.564	0.378	0.410	1.94 [1.27-2.95]	2.07E-03		0.507	0.379	0.390	1.66 [1.25-2.21]	4.05E-04		0.509	0.38	0.394
rs7512113	2	194669496	C/T	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.20]	2.08E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.59]	1.83E-01		0.101	0.034	0.039	3.43 [2.00-5.87]	7.02E-06		0.082	0.036	0.041
rs1986733	9	7505902	A/G	0.186	0.141	0.147	1.56 [0.79-2.08]	1.98E-01	-	0.245	0.187	0.197	1.52 [0.92-2.52]	1.05E-01	-	0.295	0.168	0.179	2.02 [1.47-2.79]	1.73E-05	-	0.26	0.167	0.177
rs2113077	5	50799442	G/A	0.676	0.592	0.604	1.43 [0.74-2.42]	1.87E-01		0.615	0.577	0.583	1.19 [0.77-1.83]	4.37E-01		0.751	0.567	0.583	2.33 [1.68-3.22]	3.60E-07		0.699	0.572	0.586
rs9346111	6	68711870	T/C	0.442	0.386	0.606	1.30 [0.80-2.13]	2.95E-01		0.564	0.380	0.588	1.94 [1.27-2.95]	2.06E-03		0.509	0.381	0.608	1.67 [1.26-2.21]	4.02E-04		0.51	0.382	0.396
rs5575613	4	40285030	A/G	0.314	0.197	0.214	1.67 [0.94-2.94]	7.83E-02		0.264	0.166	0.182	2.01 [1.18-3.40]	9.74E-03		0.310	0.206	0.214	1.73 [1.27-2.37]	4.99E-04		0.298	0.198	0.209
rs7461316	0	194667188	T/C	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.19]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.58]	1.84E-01		0.101	0.034	0.039	3.42 [2.00-5.86]	7.15E-06		0.082	0.036	0.041
rs5708608	7	40301811	C/T	0.266	0.160	0.175	1.70 [0.93-3.09]	8.40E-02		0.209	0.128	0.142	1.97 [1.10-3.47]	2.18E-02		0.257	0.159	0.167	1.87 [1.34-2.61]	2.42E-04		0.246	0.154	0.164
rs1099362	8	93442205	C/G	0.206	0.148	0.157	1.57 [0.81-3.04]	1.79E-01		0.200	0.168	0.173	1.43 [0.77-2.64]	2.54E-01		0.246	0.144	0.153	2.38 [1.64-3.46]	4.64E-06		0.226	0.149	0.157
rs1450257	25	194665656	A/G	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.11E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.58]	1.84E-01		0.101	0.034	0.039	3.42 [2.00-5.86]	7.25E-06		0.082	0.036	0.041
rs1158958	6	194599864	T/A	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.19]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.85 [0.75-4.58]	1.85E-01		0.100	0.033	0.039	3.46 [2.01-5.96]	7.26E-06		0.082	0.036	0.041
rs7825028	8	194599344	C/T	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.19]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.57]	1.87E-01		0.100	0.033	0.039	3.46 [2.01-5.95]	7.28E-06		0.082	0.036	0.041
rs7464421	2	194600797	C/A	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.57]	1.87E-01		0.100	0.033	0.039	3.46 [2.01-5.95]	7.41E-06		0.082	0.036	0.041
rs8014657	7	194602328	T/C	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.57]	1.87E-01		0.100	0.033	0.039	3.45 [2.01-5.94]	7.53E-06		0.082	0.036	0.041
rs1354180	5	50587894	A/G	0.381	0.199	0.225	3.07 [1.69-5.58]	2.39E-04		0.232	0.185	0.193	1.38 [0.83-2.30]	2.17E-01		0.279	0.189	0.197	1.70 [1.24-2.35]	1.16E-03		0.288	0.19	0.201
rs7451539	6	68709644	T/A	0.442	0.386	0.606	1.30 [0.80-2.12]	2.95E-01		0.564	0.380	0.589	1.92 [1.26-2.91]	2.35E-03		0.509	0.381	0.608	1.66 [1.25-2.20]	4.44E-04		0.51	0.382	0.396
rs1161532	06	194579963	C/T	0.069	0.043	0.046	2.52 [0.86-7.40]	9.24E-02		0.055	0.030	0.034	1.98 [0.79-4.98]	1.47E-01		0.093	0.033	0.038	3.27 [1.87-5.72]	3.30E-05		0.078	0.034	0.039
rs7682203	1	194575415	T/G	0.069	0.043	0.046	2.52 [0.86-7.41]	9.25E-02		0.055	0.030	0.034	1.98 [0.79-4.99]	1.46E-01		0.093	0.033	0.038	3.27 [1.87-5.72]	3.33E-05		0.078	0.034	0.039
rs1113285	74	194659065	A/C	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.11E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.57]	1.87E-01		0.101	0.034	0.039	3.39 [1.98-5.81]	8.53E-06		0.082	0.036	0.041
rs1220592	8	68708175	T/A	0.442	0.386	0.606	1.30 [0.79-2.12]	2.98E-01		0.564	0.380	0.589	1.92 [1.26-2.91]	2.35E-03		0.509	0.381	0.608	1.66 [1.25-2.20]	4.45E-04		0.51	0.382	0.396
rs1514356	6	68700302	T/G	0.442	0.387	0.394	1.30 [0.80-2.12]	2.96E-01		0.564	0.380	0.411	1.91 [1.26-2.91]	2.35E-03		0.509	0.381	0.392	1.66 [1.25-2.20]	4.51E-04		0.51	0.382	0.396
rs7490670	8	194605261	A/G	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.56]	1.86E-01		0.101	0.034	0.040	3.40 [1.98-5.82]	8.70E-06		0.082	0.036	0.041
rs1514354	6	68705751	G/A	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.79-2.12]	2.98E-01		0.564	0.380	0.411	1.91 [1.26-2.91]	2.35E-03		0.509	0.381	0.392	1.66 [1.25-2.20]	4.50E-04		0.51	0.382	0.396
rs1355931	6	68705526	G/A	0.442	0.386	0.394	1.30 [0.79-2.12]	2.98E-01		0.564	0.380	0.411	1.91 [1.26-2.91]	2.35E-03	-	0.509	0.382	0.393	1.66 [1.25-2.20]	4.54E-04	-	0.51	0.382	0.396
rs1158205	2	194608177	A/C	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.56]	1.87E-01		0.101	0.034	0.040	3.39 [1.98-5.82]	8.79E-06		0.082	0.036	0.041
rs1094504	6	68695436	C/T	0.442	0.387	0.395	1.30 [0.79-2.12]	2.98E-01		0.564	0.380	0.411	1.92 [1.26-2.91]	2.34E-03		0.509	0.381	0.392	1.66 [1.25-2.20]	4.57E-04		0.51	0.382	0.396
rs7455670	9	194603121	A/G	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.11E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.56]	1.89E-01		0.101	0.034	0.040	3.40 [1.98-5.82]	8.70E-06		0.082	0.036	0.041
rs1157700	1	194603864	C/T	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.83 [0.74-4.53]	1.89E-01	-	0.101	0.034	0.040	3.40 [1.98-5.82]	8.65E-06		0.082	0.036	0.041
rs1157847	5	194611972	C/T	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.10E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.56]	1.86E-01		0.101	0.034	0.040	3.39 [1.98-5.81]	8.92E-06		0.082	0.036	0.041
rs1862022	55	194727370	G/A	0.044	0.046	0.046	1.32 [0.67-4.51]	6.62E-01		0.040	0.022	0.025	2.12 [0.67-7.17]	1.95E-01		0.093	0.028	0.034	3.90 [2.21-6.88]	2.53E-06		0.069	0.03	0.034
rs1157701	6	194603950	C/T	0.070	0.052	0.055	1.90 [0.70-5.18]	2.11E-01		0.055	0.032	0.036	1.84 [0.74-4.55]	1.89E-01		0.101	0.034	0.040	3.39 [1.98-5.					



57	rs7492144	1	194636225	A/G	0.070	0.052	0.055	5.18	2.11E-01		0.055	0.032	0.036	4.55	1.84[0.74-4.55]	1.89E-01		0.100	0.034	0.039	5.78	3.37[1.97-5.78]	0.026	0.029	0.082	0.036	0.041
	rs115650236	4	59668829	G/A	0.111			5.11[2.54-10.26]	0.027		0.130	0.031	0.103	5.11[2.54-10.26]	1.52[0.74-3.10]	4.5E-06		0.175	0.098	0.105	2.24[1.48-3.38]	1.27E-04		0.167	0.098	0.105	
	rs7276566	8	50958023	G/A	0.191	0.098	0.176	1.70[0.94-3.09]	1.31E-02		0.209	0.131	0.144	1.90[1.07-3.35]	2.75E-02	-	0.259	0.162	0.170	0.170	1.84[1.32-2.55]	3.05E-04	-	0.248	0.157	0.167	
	rs7824285	5	40285421	T/C	0.267	0.161	0.126	2.54[1.32-4.90]	8.18E-02		0.155	0.096	0.106	1.68[0.91-3.05]	1.00E-01	-	0.197	0.120	0.127	0.127	1.88[1.30-2.68]	7.61E-04	-	0.192	0.115	0.123	
	rs7689350	4	76207570	C/A	0.228	0.109	0.126	1.70[0.93-3.10]	8.26E-02		0.208	0.128	0.142	1.94[1.10-3.44]	2.31E-02	-	0.254	0.159	0.167	0.167	1.83[1.31-2.56]	3.63E-04	-	0.244	0.154	0.164	
	rs6250523	8	40299662	T/A	0.265	0.159	0.174	1.73[0.95-3.14]	7.24E-02		0.209	0.127	0.141	1.96[1.11-3.46]	2.10E-02	-	0.249	0.156	0.164	0.164	1.82[1.30-2.55]	4.57E-04	-	0.242	0.152	0.162	
	rs1762911	2	40333751	T/C	0.267	0.157	0.173	1.71[0.63-4.62]	2.91E-01		0.055	0.032	0.036	1.84[0.74-4.55]	1.89E-01	-	0.102	0.034	0.040	0.040	3.82[2.00-5.86]	7.18E-06	-	0.083	0.037	0.042	
	rs7850845	7	194616426	T/C	0.071	0.056	0.058	1.73[0.95-3.14]	7.23E-02		0.209	0.127	0.141	1.99[1.11-3.47]	2.09E-02	-	0.249	0.156	0.164	0.164	1.82[1.30-2.55]	4.62E-04	-	0.242	0.152	0.162	
	rs6250698	8	40333463	A/C	0.267	0.157	0.173	2.73[0.95-7.87]	6.21E-02		0.051	0.031	0.034	1.88[0.72-4.89]	1.97E-01	-	0.091	0.033	0.038	0.038	3.34[1.87-5.96]	4.66E-05	-	0.078	0.035	0.04	
	rs1923566	17	194638769	C/A	0.080	0.050	0.054	1.71[0.94-3.10]	7.96E-02		0.209	0.128	0.142	1.99[1.10-3.45]	2.17E-02	-	0.254	0.160	0.168	0.168	1.82[1.30-2.55]	4.20E-04	-	0.245	0.155	0.165	
	rs6250525	8	40310698	C/G	0.267	0.160	0.175	1.71[0.94-3.10]	7.96E-02		0.209	0.128	0.142	1.99[1.10-3.45]	2.17E-02	-	0.254	0.160	0.168	0.168	1.82[1.30-2.55]	4.20E-04	-	0.245	0.155	0.165	
	rs7274830	3	208973633	A/G	0.046	0.027	0.029	3.15[0.85-11.65]	8.54E-02		0.072	0.016	0.026	5.39[1.85-15.75]	2.05E-03	-	0.058	0.024	0.027	0.027	2.31[1.44-5.46]	2.41E-03	-	0.059	0.023	0.027	
	rs7274630	1	208973521	A/T	0.046	0.027	0.030	3.11[0.84-11.47]	8.92E-02		0.072	0.016	0.026	5.36[1.84-15.46]	2.10E-03	-	0.058	0.024	0.027	0.027	2.37[1.44-5.46]	2.37E-03	-	0.059	0.023	0.027	
	rs7274629	8	208973461	A/G	0.046	0.027	0.030	3.09[0.84-11.40]	9.03E-02		0.072	0.016	0.026	5.35[1.83-15.46]	2.15E-03	-	0.058	0.024	0.027	0.027	2.31[1.44-5.46]	2.36E-03	-	0.059	0.023	0.027	
	rs3827410	22	46879887	C/A	0.395	0.353	0.641	1.33[0.79-2.23]	2.84E-01	-	0.512	0.371	0.605	1.93[1.24-3.00]	3.60E-03	-	0.460	0.346	0.644	0.644	1.67[1.25-2.24]	5.36E-04	-	0.46	0.351	0.363	
	rs7775008	6	68699843	C/A	0.442	0.387	0.394	1.3[0.79-2.12]	2.97E-01		0.564	0.380	0.411	1.91[1.26-2.91]	2.35E-03	-	0.505	0.382	0.392	0.392	1.63[1.23-2.17]	7.08E-04	-	0.507	0.382	0.396	
	rs1222043	1	96825497	C/G	0.044	0.036	0.037	2.53[0.64-10.09]	1.87E-01		0.094	0.035	0.040	0.094	0.035	0.040	3.59[2.02-6.38]	1.39E-05					0.064	0.036	0.039	3.41[1.77-7.87]	
	rs1136413	25	79539759	C/G	0.220	0.124	0.138	2.62[1.27-5.42]	9.44E-03		0.214	0.140	0.153	1.62[0.92-2.83]	9.40E-02	-	0.195	0.123	0.129	0.129	2.02[1.35-3.01]	5.68E-04	-	0.206	0.126	0.135	
	rs1234562	5	31479005	T/C	0.093	0.029	0.038	4.69[1.67-13.21]	3.40E-03	-	0.072	0.034	0.040	2.24[0.94-5.35]	7.01E-02	-	0.068	0.030	0.033	0.033	2.5[1.41-4.44]	1.75E-03	-	0.074	0.03	0.035	
	rs6236547	6	50083001	A/G	0.453	0.332	0.350	1.97[1.12-3.47]	1.83E-02		0.319	0.284	0.290	1.19[0.76-1.85]	4.47E-01	-	0.447	0.308	0.320	0.320	1.82[1.37-2.42]	3.58E-05	-	0.414	0.308	0.32	
	rs73077895	7	28819942	A/G	0.056	0.013	0.017	5.35[2.58-11.11]	6.84E-06		0.013	0.017	0.033	5.35[2.58-11.11]	6.84E-06	-	0.013	0.017	0.033	0.033	0.016	0.017	0.017	0.017	5.35[2.58-11.11]		
	rs56189125	7	28855348	G/A	0.053	0.013	0.017	5.98[2.74-13.03]	6.87E-06		0.013	0.017	0.033	5.98[2.74-13.03]	6.87E-06	-	0.013	0.017	0.033	0.033	0.016	0.017	0.017	0.017	5.98[2.74-13.03]		
	rs2299118	7	28819119	G/C	0.056	0.013	0.017	5.35[2.57-11.10]	6.91E-06		0.013	0.017	0.033	5.35[2.57-11.10]	6.91E-06	-	0.013	0.017	0.033	0.033	0.016	0.017	0.017	0.017	5.35[2.57-11.10]		
	rs187775	6	68673028	G/T	0.419	0.359	0.368	1.34[0.81-2.19]	2.51E-01		0.555	0.346	0.382	2.08[1.39-3.15]	4.98E-04	-	0.464	0.356	0.365	0.365	1.53[1.16-2.03]	2.83E-03	-	0.478	0.355	0.368	
	rs76239813	11	124909582	A/T	0.071	0.017	0.025	10.01[2.66-37.62]	6.48E-04		0.061	0.015	0.022	0.061	0.015	0.022	5.91[1.84-19.00]	2.85E-03					0.039	0.016	0.018	7.44[1.77-17.87]	
	rs1097833	9	7503337	A/G	0.215	0.161	0.168	1.63[0.84-3.15]	1.51E-01		0.297	0.208	0.224	1.74[1.06-2.84]	2.79E-02	-	0.317	0.202	0.212	0.212	1.81[1.32-2.48]	2.55E-04	-	0.291	0.197	0.207	
	rs7274629	6	208973133	G/A	0.046	0.027	0.030	2.96[0.81-10.90]	1.02E-01		0.072	0.016	0.026	5.25[1.81-15.21]	2.27E-03	-	0.058	0.024	0.027	0.027	2.79[1.44-5.41]	2.43E-03	-	0.06	0.024	0.028	
	rs76754339	6	118104136	G/A	0.733	0.657	0.668	0.055	0.017	0.020	0.650	0.624	0.629	5.7[2.67-12.18]	7.05E-06	-	0.034	0.034	0.034	0.034	0.016	0.018	0.018	5.70[2.67-12.18]			
	rs6861649	5	50864788	C/T	0.733	0.657	0.668	1.49[0.85-2.62]	1.63E-01		0.650	0.624	0.629	1.11[0.73-1.71]	6.21E-01	-	0.806	0.621	0.636	0.636	2.49[1.76-3.53]	2.75E-07	-	0.75	0.627	0.64	
	rs7274629	4	208972947	A/G	0.046	0.027	0.030	2.90[0.79-10.63]	1.08E-01		0.072	0.016	0.026	5.19[1.79-15.00]	2.39E-03	-	0.058	0.024	0.027	0.027	2.78[1.43-5.39]	2.45E-03	-	0.06	0.024	0.028	
	rs2400369	12	79496494	A/G	0.232	0.124	0.139	2.84[1.42-5.70]	3.30E-03		0.206	0.147	0.157	1.37[0.81-2.33]	2.45E-01	-	0.203	0.120	0.127	0.127	1.94[1.35-2.80]	3.58E-04	-	0.21	0.125	0.134	
	rs1217882	6	68632721	G/T	0.409	0.358	0.365	1.35[0.82-2.22]	2.36E-01		0.566	0.349	0.386	2.17[1.43-3.29]	2.97E-04	-	0.457	0.354	0.363	0.363	1.5[1.13-1.99]	4.46E-03	-	0.476	0.354	0.367	
	rs4631671	1	194633947	T/C	0.047	0.046	0.046	1.45[0.44-4.84]	5.42E-01		0.039	0.028	0.029	1.54[0.52-4.58]	4.34E-01	-	0.099	0.031	0.037	0.037	3.79[2.18-6.59]	2.23E-06	-	0.072	0.033	0.037	
	rs1514921	12	79481756	G/A	0.232	0.124	0.139	2.84[1.42-5.71]	3.27E-03		0.206	0.147	0.157	1.37[0.81-2.33]	2.45E-01	-	0.203	0.120	0.127	0.127	1.94[1.35-2.80]	3.77E-04	-	0.21	0.125	0.134	
	rs1254731	8	40333291	A/G	0.267	0.158	0.174	1.72[0.95-3.12]	7.55E-02	-	0.209	0.127	0.141	1.96[1.11-3.47]	2.08E-02	-	0.250	0.159	0.167	0.167	1.78[1.28-2.48]	6.91E-04	-	0.243	0.154	0.164	
	rs6912774	6	68609707	G/A	0.395	0.361	0.366	1.28[0.78-2.10]	3.31E-01		0.573	0.350	0.388	2.17[1.44-3.28]	2.24E-04	-	0.459	0.355	0.364	0.364	1.51[1.14-2.00]	3.81E-03	-	0.476	0.355	0.368	
	rs1219868	1	68633976	G/T	0.414	0.361	0.361	1.36[0.83-2.23]	2.26E-01		0.572	0.351	0.389	2.17[1.44-3.29]	2.36E-04	-	0.455	0.355	0.364	0.364	1.48[1.12-1.96]	5.57E-03	-	0.477	0.355	0.369	
	rs1006837	4	50815539	G/C	0.452	0.333	0.350	1.98[1.12-3.45]	1.92E-02		0.319	0.284	0.290	1.19[0.76-1.85]	4.48E-01	-	0.445	0.309	0.320	0.320	1.8[1.36-2.40]	4.48E-05	-	0.413	0.308	0.32	
	rs6858981	5	50826507	T/C	0.452	0.331	0.348	1.97[1.12-3.46]	1.86E-02		0.319	0.284	0.290	1.19[0.76-1.86]	4.42E-01	-	0.443	0.307	0.318	0.318	1.8[1.36-2.39]	4.76E-05	-	0.412	0.307	0.318	
	rs7551840	12	79533690																								







## REFERENCIAS

1. Husmann DA, Vandersteen DR (1999) Anatomía de la extrofia cloacal. En: Gearhart JP, Mathews R (eds.): El complejo extrofia-epispadias, Nueva York, Kluwer Academic / Plenum Publishers, pp 199-206.
2. Hurst JA (2012) Defectos de la pared abdominal anterior, "En: Firth HV, Hall JG (eds.): Referencia escritorio Oxford. Genética clínica, Nueva York, Oxford University Press, p.566.
3. Stein R, Fisch M, Black P, Hohenfellner R (1999) Estrategias para la reconstrucción después del tratamiento primario infructuoso o insatisfactorio de los pacientes con extrofia vesical o epispadias incontinentes. J Urol 161: 1934-1941. PMID: 10332476 doi: 10.1016 / s0022-5347 (05) 68856-8 Ver artículo
4. Ebert AK, Reutter H, Ludwig M, Rösch WH (2009) El complejo extrofia-epispadias. Orphanet J Rare Dis 4: 1-17. doi: 10.1186 / 1750-1172-4-1. PMID: 19133130 Ver artículo
5. Reutter H, Qi L, Gearhart JP, Boemers T, Ebert AK, et al. (2007) El análisis de concordancia de los gemelos con el complejo extrofia-vesical epispadias sugiere etiología genética. Am J Med Genet A 143A: 2751-2756. PMID: 17937426 doi: 10.1002 / ajmg.a.31975 Ver artículo
6. Gearhart JP, Jeffs RD (1998) Anomalías del complejo extrofia-vesical epispadias. En Urología de Campbell. Séptima edición, Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D. y Wein A, J, ed. (Filadelfia, Estados Unidos: WB Saunders), pp 1939-1990.
7. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C (2005) Detección prenatal de malformaciones renales congénitas del feto por ecografía: un análisis de 709.030 nacimientos en 12 países europeos. Eur J Med Genet 48: 131-144. PMID: 16053904 doi: 10.1016 / j.ejmg.2005.02.003 Ver artículo
8. Sistema de Control Internacional de Defectos de Nacimiento. (1987) Vigilancia Epidemiología de extrofia vesical y epispadias: una comunicación del Centro de Sistemas de control e información Internacional de Defectos de Nacimiento. Teratología 36: 221-227. PMID: 3424208 doi: 10.1002 / tera.1420360210 Ver artículo
9. Boyadjiev SA, JL Dodson, Radford CL, Ashrafi GH, Beaty TH, et al. (2004) Caracterización clínica y molecular del complejo extrofia vesical -epispadias: análisis de 232 familias. BJU Int 94: 1337-1343. PMID: 15610117 doi: 10.1111 / j.1464-410x.2004.05170.x Ver artículo
10. Reutter H, Boyadjiev SA, Gambhir L, Ebert AK, Rösch W, et al. (2011) La severidad del fenotipo en el complejo extrofia vesical -epispadias: análisis de los factores genéticos y no genéticos que

contribuyen en 441 familias procedentes de América del Norte y Europa. *J Pediatr* 159: 825-831. doi: 10.1016 / j.jpeds.2011.04.042. PMID: 21679965 Ver artículo

11. Shapiro E, Lepor H, Jeffs RD (1984) La herencia del complejo extrofia-epispadias. *J Urol* 132: 308-310. PMID: 6737583 doi: 10.1007 / 978-1-4757-3056-2\_6 Ver artículo

12. Messelink EJ, Aronson DC, Knuist M, Heij HA, Vos A (1994) Cuatro casos de extrofia vesical en dos familias. *J Med Genet* 31: 490-492. PMID: 8071977 doi: 10.1136 / jmg.31.6.490 Ver artículo

13. Ludwig M, Ching B, Reutter H, Boyadjiev SA (2009) El complejo extrofia vesical -epispadias. *Defectos de Nacimiento Res Parte A Clin Mol Teratol* 85: 509-522. doi: 10.1002 / bdra.20557. PMID: 19161161 Ver artículo

14. Reutter H, E Shapiro, Gruen JR (2003) Siete nuevos casos del complejo extrofia vesical y epispadias aislado entre familias (BEEC) y revisión de la literatura. *Am J Med Genet A* 120A: 215-221. PMID: 12833402 doi: 10.1002 / ajmg.a.20057 Ver artículo

15. Draaken M, Reutter H, Schramm C, E Bartels, Boemers TM, et al. (2010) Microduplicaciones en 22q11.21 están asociados con extrofia vesical clásica no sindrómica. *Eur J Med Genet* 53: 55-60. doi: 10.1016 / j.ejmg.2009.12.005. PMID: 20060941 Ver artículo

16. Lundin J, Söderhäll C, Lundén L, Hammarsjö A, Blanco I, et al. Microduplicación (2010) 22q11.2 en dos pacientes con extrofia vesical y deficiencia auditiva. *Eur J Med Genet* 53: 61-65. doi: 10.1016 / j.ejmg.2009.11.004. PMID: 20045748 Ver artículo

17. Draaken M, Baudisch F, B Timmermann, Kuhl H, Kerick M, et al. (2014) Extrofia vesical clásica: frecuentes duplicaciones 22q11.21 y definición de una región phenocritical 414 kb. *Defectos de Nacimiento Res Parte A Clin Mol Teratol* 100: 512-517. doi: 10.1002 / bdra.23249. PMID: 24764164 Ver artículo

18. Wilkins S, Zhang KW, Mahfuz I, Quantin R, D'Cruz N, et al. (2012) Polimorfismos de inserción / delección en el promotor  $\Delta$ Np63 son un factor de riesgo para epispadias extrofia vesical. *PLoS Genet* 8: e1003070. doi: 10.1371 / journal.pgen.1003070. PMID: 23284286 Ver artículo

19. Qi L, Wang M, Yagnick G, Gearhart JP, Ebert AK, et al. (2013) Estudio de asociación de genes candidatos implica al p63 en la etiología del complejo extrofia vesical -epispadias no sindrómico. *Defectos de Nacimiento Res Parte A Clin Mol Teratol* 97: 759-763. doi: 10.1002 / bdra.23161. PMID: 23913486 Ver artículo

20. Reutter H, Draaken M, Pennimpede T, Wittler L, Brockschmidt FF, et al. (2014) Estudio de asociación y de expresión de datos del genoma completo del ratón identifican una región intergénica 32 kb

altamente conservada entre Wnt3 y Wnt9b posible locus de susceptibilidad para la extrofia vesical clásica aislada. *Hum Mol Genet* (en prensa), doi: 10.1093 / HMG / ddu259.

21. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, et al. (2012) 5 aminoácidos en 3 proteínas HLA explican la mayor parte de la asociación entre MHC y la artritis reumatoide seropositiva. *Nat Genet* 44: 291-296. doi: 10.1038 / ng.1076. PMID: 22286218 Ver artículo

22. Karlsson O, Thor S, T Norberg, Ohlsson H, Edlund T. La proteína ISL 1 potenciadora del gen (1990) Insulina es un miembro de una nueva clase de proteínas que contienen tanto un homeo- y un Cys-His de dominio. *Nature* 344: 879-882. PMID: 1691825 doi: 10.1038 / 344879a0 Ver artículo

23. Zhuang S, Zhang Q, Zhuang T, Evans SM, Liang X, Sun Y (2013) Expresión de ISL1 durante el desarrollo del ratón. *Patrones gen Expr* 13: 407-412. doi: 10.1016 / j.gep.2013.07.001. PMID: 23906961 Ver artículo

24. Zhang H, Wang WP, Guo T, Yang JC, Chen P, et al. (2009) El LIM-homeodominio proteína ISL1 activa la insulina promotor del gen directamente a través de la sinergia con BETA2. *J Mol Biol* 392: 566-577. doi: 10.1016 / j.jmb.2009.07.036. PMID: 19619559 Ver artículo

25. Shimomura H, Sanke T, Hanabusa T, Tsunoda K, Furuta H, Nanjo K (2000) Mutación sin sentido del gen islote 1 (Q310X) se encontró en un paciente diabético tipo 2 con una fuerte historia familiar. *Diabetes* 49: 1597-1600. PMID: 10969846 doi: 10.2337 / diabetes.49.9.1597 Ver artículo

26. Holm P, Rydlander B, Luthman H, Kockum I, Consorcio Europeo para la DMID Estudios del Genoma (2004) La interacción y análisis de asociación de una diabetes tipo 1 locus de susceptibilidad en el cromosoma 5q11-q13 y la región 7q32 cromosómica en familias escandinavas. *Diabetes* 53: 1584-1591. PMID: 15161765 doi: 10.2337 / diabetes.53.6.1584 Ver artículo

27. Ahlgren U, Pfaff SL, Jessell TM, Edlund T, Edlund H (1997) Requisito independiente para ISL1 en la formación de las células mesenquimales y de los islotes pancreáticos. *Nature* 385: 257-260. PMID: 9000074 doi: 10.1038 / 385257a0 Ver artículo

28. Lin L, L Bu, Cai CL, Zhang X, S Evans (2013) ISL1 es aguas arriba del erizo sónico en una vía necesaria para la morfogénesis cardíaca. *Dev Biol* 295: 756-763. doi: 10.1016 / j.ydbio.2006.03.053 Ver artículo

29. Peng T, Tian Y, Boogerd CJ, Lu MM, Kadzik RS, et al. (2013) La coordinación del codesarrollo del corazón y pulmón por un

progenitor cardiopulmonar multipotente. *Naturaleza* 500: 589-593. doi: 10.1038 / nature12358. PMID: 23873040 Ver artículo

30. Matsumaru D, Haraguchi R, S Miyagawa, Motoyama J, Nakagata N, Meijlink F, G Yamada (2011) El análisis genético de la señalización de erizo en el desarrollo de pared ventral del cuerpo y el inicio de la formación de onfalocele. *PLoS ONE* 6: e16260. doi: 10.1371 / journal.pone.0016260. PMID: 21283718 Ver artículo

31. Cai CL, Liang X, Y Shi, Chu PH, Pfaff SL, Chen J, Evans S (2003) ISL1 identifica una población progenitora cardiaca que prolifera antes de la diferenciación y contribuye con una mayoría de las células al corazón. *Dev Cell* 5: 877-889. PMID: 14667410 doi: 10.1016 / s1534-5807 (03) 00363-0 Ver artículo

32. Pfaff SL, Mendelsohn M, Stewart CL, Edlund T, Jessell TM (1996) Requisitos para el gen homeobox LIM ISL1 en la generación de neuronas motoras revela un paso de neurona dependiente motor de diferenciación interneuronal. *Cell* 84: 309-320. PMID: 8565076 doi: 10.1016 / s0092-8674 (00) 80985-x Ver artículo

33. Ito J, Kawakami H, T Quach, Osterwalder M, Evans SM, Zeller R, Kawakami Y (2012) Islet1 regula el establecimiento del campo de las extremidades posteriores posterior aguas arriba de la red de genes morforeguladores Hand2-Shh en embriones de ratón. *Desarrollo* 139: 1620-1629. doi: 10.1242 / dev.073056. PMID: 22438573 Ver artículo

34. Jurberg AD, Aires R, Varela-Lasheras I, Nóvoa A, Mallo M (2013) Cambio de progenitores axiales de la producción de tronco a los tejidos de la cola en los embriones de vertebrados. *Dev Cell* 25: 451-462. doi: 10.1016 / j.devcel.2013.05.009. PMID: 23763947 Ver artículo

35. Kaku Y, Ohmori T, Kudo K, Fujimura S, Suzuki S, et al. (2013) La eliminación Islet1 causa agenesia renal y hidrouréter parecido CAKUT. *J Am Soc Nephrol* 24: 1242-49. doi: 10.1681 / ASN.2012050528. PMID: 23641053 Ver artículo

36. Suzuki K, Adachi Y, Numata T, S Nakada, Yanagita M, et al. (2012) Reducción de los resultados de la señalización de BMP en la fusión de las extremidades posteriores con aplasia de órganos pélvicos / urogenital letal: un nuevo modelo de ratón de sirenomelia. *PLoS ONE* 7: e43453. doi: 10.1371 / journal.pone.0043453. PMID: 23028455 Ver artículo

37. Lugani F, Arora R, Papeta N, Patel A, Z Zheng, et al. (2013) Una inserción de retrotransposiciones en dominio regulador 5 'de resultados PTF1A en la expresión génica ectópico y múltiples defectos congénitos en corto ratón cola de Danforth. *PLoS Genet* 9:

e1003206. doi: 10.1371 / journal.pgen.1003206. PMID: 23437001

Ver artículo

38. Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, et al. (2013) La expresión ectópica de Ptf1a induce defectos en la columna, defectos urogenitales y malformaciones anorrectales en ratones de cola corta de Danforth. PLoS Genet 9: e1003204. doi: 10.1371 / journal.pgen.1003204. PMID: 23436999 Ver artículo

39. Vlangos CN, Siuniak AN, Robinson D, Chinnaiyan AM, Lyons RH Jr, Cavalcoli JD, Keegan CE (2013) Secuenciación de próxima generación identifica mutación cola de ratón corto del Danforth como la inserción de retrotransposones que afecta a la expresión Ptf1a. PLoS Genet 9: e1003205. doi: 10.1371 / journal.pgen.1003205. PMID: 23437000 Ver artículo

40. Muller YL, Yueh YG, Yaworsky PJ, Salbaum JM, Kappen C (2003) Disgenesia caudal en ratones Islet-1 transgénicos. FASEB J 17: 1349-1351. PMID: 12738808 doi: 10.1096 / fj.02-0856fje Ver artículo

41. Thompson N, Gesina E, Scheinert P, Bucher P, Grapin-Botton A (2012) RNA de perfiles y la secuenciación de cromatina inmunoprecipitación revelan que el PTF1A estabiliza identidad progenitor del páncreas a través del control de MNX1 / HLXB9 y una red de otros factores de transcripción. Mol Cell Biol 32: 1189-1199. doi: 10.1128 / MCB.06318-11. PMID: 22232429 Ver artículo

42. Haraguchi R, Motoyama J, Sasaki H, Satoh Y, Miyagawa S, et al. (2007) El análisis molecular de la coordinación y formación de la vejiga y los órganos urogenitales por la señalización de erizo. Desarrollo 134: 525-533. PMID: 17202190 doi: 10.1242 / dev.02736 Ver artículo

43. Haraguchi R, Matsumaru D, Nakagata N, S Miyagawa, Suzuki K, S Kitazawa, Yamada G (2012) La señal de modulación inducida de señalización de erizo de la proteína morfogenética ósea: un relé de señalización esenciales para la morfogénesis de las vías urinarias. PLoS ONE 7: e42245. doi: 10.1371 / journal.pone.0042245. PMID: 22860096 Ver artículo

44. Mildenerger H, Kluth D, Dziuba M (1988) Embriología de extrofia vesical. J Pediatr Surg 23: 166-170. PMID: 3343652 doi: 10.1016 / s0022-3468 (88) 80150-7 Ver artículo

45. Haraguchi R, Mo R, Hui C, Motoyama J, Makino S, et al. (2001) Las funciones únicas de señalización de erizo sónica durante el desarrollo de los genitales externos. Desarrollo 128: 4.241 a 4.250. PMID: 11684660 Ver artículo

46. Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, D Grönemeyer, Seibel R, et al. (2002) Evaluación de la enfermedad aterosclerótica

clínicamente silenciosa y establecida y nuevos factores de riesgo para predecir el infarto de miocardio y muerte cardíaca en sujetos sanos de mediana edad: justificación y el diseño del estudio Heinz Nixdorf RECALL. Factores de Riesgo, Evaluación de calcio coronario y estilo de vida. *Am Heart J* 144: 212-218. PMID: 12177636 doi: 10.1067 / mhj.2002.123579 Ver artículo

47. Manichaikul A, Mychaleckyj JC, Rich SS, Daly K, Venta M, Chen WM (2010) Relación robusta de inferencia en los estudios de asociación de genoma completo. *Bioinformática* 26: 2867-2873. doi: 10.1093 / bioinformática / btq559. PMID: 20926424 Ver artículo

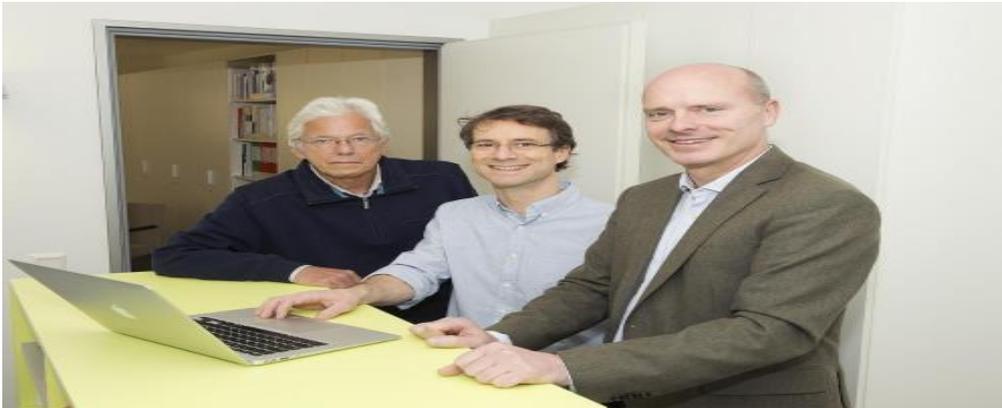
48. Howie BN, Donnelly P, Marchini J (2009) Un método de imputación de genotipo flexible y precisa para la próxima generación de estudios de asociación del genoma. *PLoS Genet* 5: e1000529. doi: 10.1371 / journal.pgen.1000529. PMID: 19543373 Ver artículo

49. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, Steffens M, et al. (2009) Locus de susceptibilidad clave para el labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido en el cromosoma 8q24. *Nat Genet* 41: 473-477. doi: 10.1038 / ng.333. PMID: 19270707 Ver artículo

50. Pennimpede T, Proske J, König A, Vidigal JA, Morkel M, et al. (2012) La caída en vivo de *Brachyury* resulta de defectos y malformaciones esqueléticas urorectales similares al síndrome de regresión caudal. *Dev Biol* 372: 55-67. doi: 10.1016 / j.ydbio.2012.09.003. PMID: 22995555.

## GEN CONDUCE A LA MALFORMACIÓN DEL TRACTO URINARIO

Fuentes: Medical Express <http://medicalxpress.com/news/2015-03-gene-malformation-urinary-tract.html>



Prof. Dr. Michael Ludwig, el Dr. Heiko Reutter y el Prof. Dr. Markus Nöthen del Hospital Universitario de Bonn (desde la izquierda).

Un equipo interdisciplinario de investigadores bajo la dirección de la Universidad del Hospital de Bonn ha descubierto un gen que se asocia con una rara anomalía congénita de las vías urinarias llamada extrofia vesical clásica. Incrementa la probabilidad de que el tracto urinario no se forme correctamente durante el desarrollo embrionario. El hallazgo es un paso importante para entender el desarrollo de malformaciones del tracto urinario en general y para el desarrollo de medidas profilácticas. Los resultados se publican en la edición en línea actual de la revista PLoS Genetics.

Los riñones y el tracto urinario son los sitios más frecuentemente afectados por malformaciones congénitas. Aproximadamente 1 de cada 200 niños sufre una malformación de tal tipo. "Estas enfermedades representan alrededor del 20 al 30 por ciento de todas las malformaciones congénitas", dice el Profesor Dr. Heiko Reutter, del Instituto de Genética Humana y el Departamento de Neonatología y Medicina Intensiva Pediátrica de la Universidad de Bonn.

Durante muchos años, el pediatra ha investigado las causas genéticas de la extrofia vesical clásica, que comprende malformaciones que van desde la vejiga a todo el tracto urinario. Estas malformaciones con frecuencia resultan en infecciones urinarias, incontinencia, daño renal y disfunción sexual. Aproximadamente 1 de cada 20.000 recién nacidos se ve afectado por esta rara enfermedad que se considera es una de las formas



más graves de malformaciones en este espectro. "Por lo tanto la extrofia vesical clásica congénita representa un enorme desafío en la atención médica de los pacientes afectados y sus familias", dice el Dr. Reutter.

El Tratamiento en el Centro de Enfermedades Raras

Hasta la fecha, las causas genéticas de esta rara enfermedad han sido básicamente desconocidas. En los últimos diez años, con un grupo de autoayuda de extrofia vesical/epispadias y bajo el liderazgo de urólogos pediátricos y cirujanos pediátricos en Alemania - incluyendo el Hospital Pediátrico Barmherzigen Brüder en Regensburg, así como las Universidades de Maguncia y Ulm - investigadores del Hospital Universitario de Bonn han sido capaces de reunir el mayor grupo de pacientes en el mundo. Los investigadores en Bonn recibieron apoyo adicional para el estudio de los investigadores del Instituto Max Planck de Genética Molecular en Berlín. La asistencia también fue proporcionada por el Centro de Enfermedades Raras del Hospital Universitario de Bonn (ZSEB). Allí los investigadores estudian las malformaciones urorectales raras.

Usando muestras de sangre de un total de 210 pacientes, los científicos aislaron la información genética y la compararon con un grupo de control de personas sanas. Los investigadores utilizaron métodos de análisis automatizados para grabar más de 700.000 marcadores genéticos en cada caso que se distribuyen uniformemente por todo el ADN. La evaluación utilizando métodos bioestadísticos reveló una clara conexión con un gen alterado: ISL1, que se encuentra en el cromosoma 5. "De esta manera, un gen relacionado con esta enfermedad fue identificado por primera vez", dice el Prof. Dr. Michael Ludwig, del Instituto de Química Clínica y Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Bonn.

La búsqueda de otros genes

Este ha sido un gran avance para la ciencia. "Con el descubrimiento de este gen, ahora se convierte en posibilidad aclarar los fundamentos biológicos de esta enfermedad", dice el Prof. Dr. Markus Nöthen del Instituto de Genética Humana de la Universidad de Bonn. Más allá de las causas genéticas de la extrofia clásica, el objetivo es ahora identificar los factores de riesgo durante el embarazo y el desarrollo de métodos de prevención para el feto. Otras investigaciones están destinadas a demostrar los genes aún no descubiertos que desempeñen un papel adicional en el desarrollo de la enfermedad.